Untersuchung zur Wirksamkeit von prophylaktischen Humanalbumin- und Adrenochrom-monosemicarbazoninjektionen beim tierexperimentellen Membransyndrom (Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Johann Jürgen Erich Allardt

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Universitäts - Kinderklinik Köln
Ehemaliger Direktor: Prof.Dr.med.C.Bennholdt-Thomsen

und

aus der Saarländischen Landeskinderklinik
Neunkirchen-Kohlhof/Saar
Direktor: Prof.Dr.med.J.B.Mayer

Untersuchung zur Wirksamkeit von prophylaktischen Humanalbumin- und Adrenochrom-monosemicarbazoninjektionen beim tierexperimentellen Membransyndrom (Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen)

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

promoviert am:

vorgelegt von
Johann Jürgen Erich Allardt
geb.am 2.10.1938 in Potsdam

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkamff
Referenten: Prof. Dr. med. U. Keuth
Priv. Doz. Dr. med. E.Racenberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 13.11.1970.
abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	3
I. Pathologische Anatomie	3
1.) Makroskopische Befunde	3
a.) Lungenveränderungen	3
b.) Veränderungen an anderen Organen	4
2.) Mikroskopische Befunde	5
a.) Lichtmikroskopische Befunde beim RDS	5
b.) Elektronenmikroskopische Befunde beim RDS	9
c.) Rückbildung der Gewebsveränderungen beim RDS	10
II. Vorkommen des Membransyndroms	11
1.) Mortalität	11
2.) Häufigkeit	12
III. Klinik	14
1.) Klinisches Membransyndrom: Symptom und Diagnose	14
2.) Klinisches Membransyndrom: Differentialdiagnostische Bedeutung spezieller klinischer Befunde	19
a.) Methoden zur Asphyxieerkennung	19
b.) Säure-Basen-Haushalt und Blutgaswerte bei Neu- und Frühgeborenen mit und ohne RDS	20
c.) Röntgenologische Veränderungen beim RDS	23
d.) EKG - Veränderungen beim RDS	23
e.) Elektrolytveränderungen beim RDS	24

Seite

f.) Gesamteiweißwerte der Neu- und Frühgeborenen mit und ohne RDS 25

g.) Haemodynamische Veränderungen beim RDS 28

IV. Aetiologie und Pathogenese 29

1.) Asphyxiegenese des Membransyndroms 30

2.) Oberflächenspannung und Membransyndrom 36

3.) Fibrinolytische Aktivität und Membransyndrom 38

4.) Überholte Theorien der RDS-Genese 40

V. Therapie 43

VI. Prophylaxe des Membransyndroms 49

C. Experimentelle Untersuchungen 50

I. Experimentelle Untersuchung (I.Teil) zur Wirksamkeit eines erhöhten Gesamteiweißspiegels beim tierexperimentellen Membransyndrom 50

1.) Problemstellung 50

2.) Methodik und Ergebnisse 51

a.) Gasgemisch und Versuchsanordnung 52

b.) Versuchstiere 53

c.) Eigenschaften und Dosierung der Testsubstanz: Humanalbumin 54

d.) Versuchsdauer 59

e.) Versuchsverlauf und Versuchsende (Verhalten der Versuchstiere, Tötungsart, Sektion) 59

f.) Körpergewichte und Lungengewichte 61

g.) Gesamteiweißbestimmungen und Elektrophorese 62

Seite

h.) Blutgasbestimmungen 68
i.) Pathomorphologische Befunde (Makroskopische Veränderungen) 68
k.) Histologische Methodik 69
l.) Histopathologische Befunde (Mikroskopische Veränderungen) 70
m.) Methodik der Auswertung der histologischen Lungengewebsveränderungen 75
n.) Ergebnisse (vollständige Tabellen der histologischen Einzelauswertungen) 77
o.) Statistische Untersuchung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung 91

3.) Diskussion 95
a.) Histologische Befunde der vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere 95
b.) Ergebnisse der statistischen Untersuchung 107
c.) Verhalten der Gesamteiweißwerte der Versuchs- und Kontrolltiere 120
d.) Beurteilung der Versuchsergebnisse 122

II. Experimentelle Untersuchung (II.Teil) zur Wirksamkeit von Adrenochrommonosemicarbazon (Adrenoxyl) beim tierexperimentellen Membransyndrom 141
1.) Problemstellung 141
2.) Methodik und Ergebnisse 142
a.) Gasgemisch und Versuchsanordnung 142
b.) Versuchstiere 142

Seite

c.) Eigenschaften und Dosierung der Testsubstanz: Adrenoxyl 143
d.) Versuchsdauer 147
e.) Versuchsverlauf und Versuchsende (Verhalten der Versuchstiere, Tötungsart) 147
f.) Körper- und Lungengewichte 148
g.) Blutgasbestimmungen 149
h.) Pathomorphologische Befunde (Makroskopische Veränderungen) 149
i.) Histologische Methodik 150
k.) Histopathologische Befunde (Mikroskopische Veränderungen) 150
l.) Methodik der Auswertung der histologischen Lungengewebsveränderungen 151
m.) Ergebnisse (vollständige Tabellen der histologischen Einzelauswertungen) 151
n.) Statistische Untersuchung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung 164

3.) Diskussion 167
a.) Histologische Befunde der vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere 167
b.) Ergebnisse der statistischen Untersuchung 185
c.) Beurteilung der Befunde 196

D. Zusammenfassung 204

E. Literaturverzeichnis 212

A. Einleitung

Das heute unter der Bezeichnung "Membransyndrom" oder idiopathisches Atemnotsyndrom (idiopathic respiratory distress syndrome = RDS) bekannte Krankheitsbild des Früh- und Neugeborenen wurde in der Literatur erstmalig von HOCHHEIM 1903 bei postpartal (p.p.) verstorbenen Kindern beschrieben. Das nach einem seiner charakteristischen histologischen Gewebsveränderungen, den pulmonalen hyalinen Membranen, benannte Syndrom fand zunächst nur die Aufmerksamkeit weniger Untersucher (JOHNSON u. MEYER 1925 und 1928, FABER u. WILSON 1932, FABER u. SWEET 1931). Erst seit den fünfziger Jahren begann man, sich auf Grund der zunehmend erkannten Bedeutung dieses Syndroms für die Früh- und Neugeborenen-Mortalität, besonders im anglo-amerikanischen Schrifttum, diesen frühkindlichen Lungenveränderungen stärker zu widmen.

Es wurden bis heute umfangreiche klinische Daten gesammelt und vielfältige experimentelle Untersuchungen über dieses Syndrom unternommen. Sie haben eine weitgehende Klärung in den wesentlichen Punkten der Aetiologie und Pathogenese gebracht. In bezug auf die Verbindung einzelner im Rahmen der Pathogenese des RDS wesentlicher Befunde sind jedoch noch Fragen offen.

So scheint die von SMITH 1960 gemachte Aussage über das RDS: "Wir scheinen offenbar eher zu viel als zu wenig Kenntnisse über das RDS zu haben. Die Schwierigkeit liegt allein in der geschickten Zusammenfügung der Befunde." - im gewissen Sinne auch heute noch beim RDS zuzutreffen.

Auch heute noch gehört das Membransyndrom, neben der Pneumonie, den geburtstraumatischen und asphyktischen intrakraniellen Blutungen und den kongenitalen Mißbildungen, zu den Krankheitsbildern, die die perinatale Sterblichkeit stark belasten.

Insgesamt tritt bei 8 - 9 % aller Frühgeborenen klinisch ein Membransyndrom auf. Bezogen auf die Mortalität tritt ein pathologisch-anatomisches Membransyndrom bei etwa 25 - 55 % aller Frühgeborenen und bei 20 % aller Neugeborenen auf (KEUTH 1967 b). Mit Einführung der Puffertherapie und einer intensiven Früh- und Neugeborenenüberwachung konnte die Mortalität deutlich um 20 - 25 % gesenkt werden. Um eine weitere Senkung der Mortalität des Membransyndroms zu erreichen, ist es erforderlich, Ergänzungen zur Puffertherapie zu suchen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit und ob überhaupt ein Einfluß auf die Entwicklung des tierexperimentellen Membransyndroms a) durch eine Erhöhung des Plasmaproteinspiegels oder b) durch eine Injektion von Adrenochrom-monosemikarbazon (Adrenoxyl^{R}), einer vorwiegend haemostyptisch wirkenden Substanz, der auch eine permeabilitätshemmende Wirkung zugeschrieben wird, ausgeübt werden kann.

B. Literaturübersicht

I. Pathologische Anatomie

Einleitend soll eine die wesentlichsten pathologisch-anatomischen und klinischen Befunde umfassende Darstellung des Membransyndroms der Früh- und Neugeborenen gegeben werden.

1.) Makroskopische Befunde

a.) Lungenveränderungen

Makroskopisch weist das Lungengewebe beim Vorliegen eines Membransyndroms folgende Befunde auf; Lungengröße und -gewicht sind meist erhöht, gelegentlich auch normal (POTTER 1953 und 1961, GREGG u. BERNSTEIN 1961, WADE-EVENS 1962). Im Gegensatz zur atelektatischen Lunge hat die Membranlunge etwa die Größe einer entfalteten Lunge. Krepitation wird vermißt (AREY u. DENT 1953, LEHNDORF 1954). Ihre Oberfläche ist spiegelnd, glatt und feucht. Aus dem eingeschnittenen Gewebe läßt sich nur mäßig schaumige Flüssigkeit auspressen (AREY u. DENT 1953, FRIEDERICH 1959). Die Lungenkonsistenz ist fest und derb, ähnlich wie bei soliden Organen (KLOOS u. WULF 1955). Ähnlich wie diese zeigt die Lunge eine ausgesprochene Formbeständigkeit (LEHNDORF 1954). Die Lungenränder sind scharf (POTTER 1953). Die Farbe der Membranlunge ist meistens dunkelrot-bläulich.

Seit KAUFMANN 1960 werden diese typischen makroskopischen Lungenveränderungen als S p l e n i s a t i o n bezeichnet. Ihre Verteilung über beide Lungenflügel ist meist gleichmäßig stark (KLOOS u. WULF 1955). Vorwiegend betreffen sie die basalen und posterioren Lungenanteile (TREGILLUS 1951, CORNER 1960). Neben den Splenisations-

bezirken finden sich in unterschiedlicher Stärke beatmete Gewebsbezirke.

b.) Veränderungen an anderen Organen

Auch an anderen Organen finden sich neben den typischen Lungenveränderungen ebenfalls makroskopisch sichtbare Veränderungen. TREGILLUS 1951, VEITH 1957, BERFENSTAM et al. 1958 a u. 1958 b, SCHNECK 1962 beschreiben seröse Ergüsse in verschiedenen Körperhöhlen: Peritoneal-, Pleural- und Perikardergüsse. CROSSE 1957 und VEITH 1957 weisen auf eine allgemeine Neigung zu Oedemen beim Membransyndrom hin. Sie betreffen regelmäßig die Haut, das subcutane Bindegewebe, den Retroperitonealraum, die Schleimhäute der Atemwege und des Magendarmtraktes. Cerebrale und menigeale Oedeme werden von AHVENIANEN 1948, POTTER 1953, CROSSE 1957, MÜLLER 1959 und SCHNECK 1962 angegeben. Asphyktische Petechien traten in unterschiedlichem Umfang in der Serosa verschiedenster Organe auf: subepikardial, subpleural, in den Meningen und im Bereich der Thymuskapsel (TREGILLUS 1951, CROSSE 1957, TESSEREAUX 1960, WADE-EVENS 1962, KLOOS u. WULF 1962). Ein häufiges Zusammentreffen von Membransyndrom und Ventrikelblutungen beschreiben POTTER 1957, WADE-EVENS 1962, SCHNECK 1962, KLOOS u. WULF 1962. Sie treten in einem relativ hohen Prozentsatz auf. Bei CROSSE 1957 traten in 45 % d. F. subarachnoidale und intraventrikuläre Blutungen auf. Ähnliche Zahlen werden auch von MÜLLER 1959, KLOOS u. WULF 1962 angegeben. Herzdilatation und Lebervergrößerungen sind immer wieder anzutreffen (TREGILLUS 1951, BERFENSTAM et al. 1958, SINGLETON et al. 1961). Eine deutliche Anschoppung des Leber-, Milz- und Nierengewebes ist nachweisbar (LEHNDORF 1954).

2.) Mikroskopische Befunde

a.) Lichtmikroskopische Befunde beim RDS

Das histologische Bild des Membransyndroms umfaßt als immer wiederkehrende charakteristische histologische Veränderungen eine stark ausgebildete Kongestion des Lungengewebes, Atelektasen, pulmonale hyaline Membranen, ferner Oedeme und Haemorragie.

Es gibt jedoch Fälle von RDS, in denen klinisch ein Membransyndrom sicher diagnostiziert wurde, deren histologische Diagnose nicht das Vollbild eines histologischen Membransyndroms aufweist. Diese Fälle von RDS werden von den amerikanischen Untersuchern unter der Bezeichnung "congestive pulmonary failure" zusammengefaßt (Mac KAY u. SMITH 1959 u.a.).

Das "congestive pulmonary failure" ist ein besonders schnell zum Tode führendes RDS. Wegen des kurzen Intervalls zwischen Entstehung des RDS und seinem letalen Ausgang treten histologisch nur die Kongestion und die Atelektasen in Erscheinung. Bei sehr unreifen Kindern fallen lediglich die Atelektasen ins Auge, da die Kongestion wegen der Gefäßarmut des Lungengewebes weniger in Erscheinung tritt. Die Gefäßarmut ist andererseits ebenfalls der Grund für die nur selten nachweisbaren hyalinen Membranen.

Obligatorisch für das pathologisch-anatomische bzw. histologische Membransyndrom sind stets eine ausgeprägte Kongestion und Atelektasen (CLAIREAUX 1953, KLOOS u. WULF 1955, POTTER 1961, KEUTH 1961, 1962 und 1968 a).

Nach tierexperimentellen Untersuchungen von KEUTH 1962 ist die pulmonale vasculäre Kongestion als der wesentlichste und hervorstechenste Befund anzusehen. Sie drückt sich histologisch in einer Erweiterung der Lun-

genkapillaren und deren starker Hyperaemie aus. Die sehr zellreichen und stark gefüllten Kapillaren sind die Ursache für die im histologischen Bild auffällige Verbreiterung der Alveolarsepten (KLOOS u. WULF 1955 und 1956). Die Kongestion ist der histologische Ausdruck der beim RDS entscheidend wichtigen funktionellen Perfusions-(Mikrozirkulations-)störung (KEUTH 1965, 1967 a und 1968 a).

KEUTH 1962 konnte mittels Hypopnoeversuchen nachweisen, daß die Kongestion und die Atelektasen zeitlich lange vor den Membranen, Oedemen und Haemorrhagien auftreten. In der pathogenetischen Wertigkeit steht die pulmonale Kongestion also am Anfang der histologischen Gewebsveränderungen.

Neben der vasculären Kongestion sind immer mehr oder weniger stark ausgebildete Atelektasen nachweisbar (KLOOS u. WULF 1955, GREGG u. BERNSTEIN 1961, POTTER 1961, KEUTH 1962 und 1965). Die Alveolarlichtungen sind nur noch angedeutet erkennbar. Sie, wie auch die Ductus alveolares, sind kollabiert. Neben den kollabierten Alveolargängen finden sich aber auch überdehnte Ductus alveolares und Bronchioli respiratorii. Der Umfang der Atelektasebildung ist unterschiedlich stark. Neben kleineren Atelektasebezirken finden sich größere konfluierende Herde. Im Extremfall kommt es zum totalen Befall des gesamten Lungenparenchyms (KLOOS u. WULF 1955, CLAIREAUX 1953, AREY u. DENT 1953). Die beim RDS auftretenden Atelektasen sind der morphologische Ausdruck einer respiratorischen Verteilungsstörung (KEUTH 1965, 1967 a und 1968 a).

Die Diskussion über die Genese der Atelektasen beim RDS scheint jetzt weitgehend entschieden. Es handelt sich um sekundär kollabiertes Lungengewebe (POTTER 1953, KLOOS u. WULF 1955, WEBER 1956, CORNER 1960, KLOOS u. WULF 1962). KEUTH 1962 hatte durch seine

tierexperimentellen Untersuchungen zeigen können, daß die Atelektasen sekundärer Natur sein müssen. Die histologischen Lungengewebsveränderungen, Atelektasen, Kongestion, Membranen und Oedeme können nur in jenem Lungengewebe zur Ausbildung kommen, das zuvor entfaltet und beatmet gewesen war (KEUTH 1968 a). Im Rahmen der Atelektasebildung scheint die beim Membransyndrom vermehrte Oberflächenspannung, infolge eines Defizits an oberflächenaktiver Substanz, fördernd zu wirken.

Die typischen, dem Syndrom den Namen gebenden Membranen finden sich in sehr unterschiedlichem Ausmaß in den offengebliebenen, stark gedehnten Ductus alveolares am Übergang zu den Alveolen und in den Bronchioli respiratorii innerhalb des atelektatischen Lungengewebes (CLAIREAUX 1953, KLOOS u. WULF 1955 und 1957, GAVALLER 1956, WEBER 1957, BUCKINGHAM u. SOMMERS 1960, POTTER 1961, KEUTH 1962 u.a.). Das homogene, hyaline, eosinophile Material überzieht die Wandungen der terminalen Atemwege tapetenartig. Gegen die Alveolarwände hin erscheint es verdichtet (WEBER 1957), gegen die Alveolarlichtung sind die Membranen meist scharf abgegrenzt. Scheinbare Übergänge der Membranen in die Oedeme sind gelegentlich nachweisbar (WEBER 1953, ZIEGLER 1957). Die grobscholligen, plumpen oder aber feinkörnig granulierten Membranen können auch von der Alveolarwand losgelöst sein und frei im Lumen der terminalen Atemwege liegen (KLOOS u. WULF 1955).

Als Vorstadien der Membranbildung sind die schon lichtmikroskopisch nachweisbaren umschriebenen Verquellungen der Kapillarmembran und unter der Grenzmembran liegende Verquellungen anzusehen (KLOOS u. WULF 1962, KEUTH 1962 und 1965). Auch in den Endbronchien finden sich die homogenen Bänder teils über dem intakten, teils unter dem schon abgehobenen, nekrotischen Bronchialepithel (KLOOS u. WULF 1955, MILLER u. HAMILTON

1949, KEUTH 1962). In die Matrix der Membranen sind immer wieder Zell- und Kerntrümmer eingeschlossen, oder aber sie liegen auf der freien Oberfläche der Membranen (GILMER u. HAND 1952, KLOOS u. WULF 1962, KEUTH 1962).

KEUTH 1962 konnte den Nachweis erbringen, daß sich die ersten lichtmikroskopisch sichtbaren Veränderungen innerhalb oder dicht neben der Alveolar- und Endothelzellmembran des Lungenhistions abspielen. Beginnend mit einer zunehmend segmentalen hyalinen Aufquellung der Basalmembran kommt es bald zum Aufbrechen der Basalmembran und zur typischen Anordnung des hervorquellenden hyalinen Materials im Lumen der Alveolen und Alveolargänge.

Die Dicke der Membranen schwankt zwischen 10 - 20 µ. Die Membranbildung spielt sich bevorzugt in den peripheren Lungengewebsabschnitten ab (GOEBEL et al.1962, THELEN 1962), die zuerst und am besten beatmet werden (ENGEL 1950) und die beste Durchblutung aufweisen (JÄYKKÄ 1958). Auf den Zusammenhang zwischen der Eröffnung des Lungenkreislaufs und der Membranverteilung wies bereits KEUTH 1959 hin.

Um die Zusammensetzung der hyalinen Membranen aufzuklären, wurden umfangreiche histochemische Untersuchungen durchgeführt (JOHNSON u. MEYER 1925, FABER u. WILSON 1932, BLYSTAD et al.1951, LANDING u. SMITH 1951, GILMER u. HAND 1955, LYNCH u. MELLOR 1955, LYNCH 1956, KLOOS u. WULF 1955, 1957 und 1962, GITLIN u. CRAIG 1956, DURAN-JORDAN 1956, BARTER u. MADDISON 1960, BUCKINGHAM u. SOMMERS 1960, GAJL-PECZALSKA 1964 u.a.). Aus all diesen Untersuchungen ist zu entnehmen, daß die Grundsubstanz (Matrix) der Membranen von Eiweißkörpern gebildet wird. Die hyalinen Membranen lassen sich in der HE-Färbung intensiv hellrot anfärben. Teilweise ist auch eine deutliche Basophilie nachweisbar. Die fluoreszenzmikrosko-

pischen Untersuchungen von GITLIN u. CRAIG 1956 und GAJL-PECZALSKA 1963 ergaben, daß das hyaline Material überwiegend aus Fibrin und verschiedenen Fraktionen der Serumproteine, Albumine, β-Globuline und zu einem gewissen Teil auch aus γ-Globulinen besteht. Heute kann als gesichert gelten, daß die hyalinen Membranen und auch die Oedeme eine endogene Genese haben und durch einen Transsudationsprozeß entstehen, der durch eine asphyktisch bedingte Permeabilitätsstörung ausgelöst wird. Pathogenetisch kommt ihnen jedoch nur eine sekundäre Bedeutung zu (KEUTH 1965, 1967 a und 1968 a).

Das Auftreten von Oedemen beim Membransyndrom wird immer wieder beschrieben (WEBER 1953 und 1957, ZIEGLER 1959, MÜLLER 1959, KEUTH 1962 und 1965 u.a.). Die früher vertretene Meinung, daß die intraalveolären und interstitiellen Oedeme beim RDS Vorstufen der Membranbildung seien, kann als widerlegt angesehen werden. Schon KEUTH 1962 konnte durch Tierversuche und Beobachtungen an Kindern nachweisen, daß die Oedeme keine Vorstufen der Membranbildung sind, sondern ein auf Grund physikalischer Faktoren zeitlich etwas vorauseilendes Parallelprodukt der Membranen sind.

Häufiger Begleitbefund des Membransyndroms sind Haemorrhagien (ZIEGLER 1957, SYNDER 1959, KLOOS u. WULF 1962, KEUTH 1962 und 1965 u.a.). Man findet sie in unterschiedlichem Umfang, teils als vereinzelte Erythrozytenansammlungen intraalveolär oder in den Alveolargängen oder interstitiell in den interalveolären Septen, teils als größere Blutungsherde im Lungengewebe. Diese können klein und diffus verteilt sein, aber auch größere Gewebsbezirke einnehmen.

b.) Elektronenmikroskopische Befunde beim RDS

In Ergänzung der lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden von verschiedenen Untersuchern elektronenmikros-

kopische Untersuchungen des membranhaltigen Lungengewebes unternommen (VAN BREEMEN 1957 und 1959, CERDERGREN et al.1959, CAMPICHE et al.1961, CAMPICHE et al. 1963, KLOOS u. WULF 1962, GRONIOWSKI et al 1963). Sie erbrachten eine weitgehende Bestätigung der schon bekannten Befunde beim RDS und weitere Belege für die endogene Genese der histologischen Gewebsveränderungen des Membransyndroms. VAN BREEMEN 1957 konnte zeigen, daß der größte Teil der fibrillären Matrix der Membranen aus Fibrin und Proteinkörpern besteht. CAMPICHE et al. 1961 wiesen auf die generalisierte Verdickung des Kapillarendothels, CERDERGREN et al.1959 auf die excessiven Veränderungen der Alveolarepithelien hin. GRONIOWSKI et al.1963 konnten nachweisen, daß die Alveolarepithelien stets verändert oder nekrotisch waren und ein direkter Übergang aus der verdickten Basalmembran in die hyalinen Membranen bestand. Auf eine deutlich gesteigerte Pinocytose im membranhaltigen Lungengewebe des Frühgeborenen machten VAN BREEMEN 1959, CAMPICHE et al.1961, GRONIOWSKI et al.1963 aufmerksam. Die Pinocytose im Lungengewebe kann als morphologischer Ausdruck eines Transportmechanismus mit fließenden Übergängen zur Phagozytose einerseits und zur Permeation andererseits angesehen werden (BUCHER 1962). Eine markante Vermehrung der Pinocytosebläschen fand sich beim RDS besonders auf jener Seite der Epithelzellen, die der Basalmembran zugekehrt war. Noch markanter war die Vermehrung der Pinocyten in den Kapillarendothelien an der dem extracellulären Raum zugekehrten Seite (GRONIOWSKI et al.1963).

c.) Rückbildung der Gewebsveränderungen beim RDS

Das vermehrte Auftreten von Leukozyten im Lungengewebe und auf bzw. in den Membranen ist immer wieder beschrieben worden (KLOOS u. WULF 1956, KEUTH 1959, ZIEGLER

1959). Ein verstärkter Austritt von Leukozyten kann in Verbindung mit Haemorrhagien auftreten. Das Vorhandensein der Leukozyten ist jedoch vorwiegend als Reaktion des Lungengewebes auf die Membranbildung anzusehen und als Versuch des Gewebes, die histologischen Veränderungen mittels der phagozytierenden und proteolytischen Eigenschaften der Leukozyten abzubauen. KEUTH 1962 konnte tierexperimentell nachweisen, daß der Rückgang der histologischen Veränderungen schon nach 24 - 48 Std. beginnt. Dabei schwanden Kongestion, Oedeme und ein Teil der Atelektasen schnell, während die Haemorrhagien und insbesondere die Membranen auffällig lange persistierten, bis sie endgültig phagozytär beseitigt waren. Restbefunde der Membranen fanden sich noch nach 30 - 50 Tagen.

II. Vorkommen des Membransyndroms

1.) Mortalität

Aus den vielfältigen statistischen Angaben (ROGERS u. GRUENWALD 1950, POTTER 1953, CLAIREAUX 1953, CROSSE 1957, KLOOS u. WULF 1956, 1959 und 1962, MILLER et al.1959, COHEN et al.1960, SILVERMAN et al. 1961, KEUTH 1962, 1965 und 1967 b u.a.) ist zu entnehmen, daß das Membransyndrom vorwiegend Frühgeborene (Geb.-Gew. unter 2500 g) betrifft. Angaben über das Vorkommen eines pathologisch-anatomischen Membransyndroms schwanken bei den verschiedenen Autoren. TRAN DIN DE u. ANDERSON 1953 fanden in einer Sammelstatistik in 21.3 % d. F. ein Membransyndrom bei Frühgeborenen. POTTER 1953 gibt einen Prozentsatz von 40 % an, BRUNS et al.1951 mit 25.9 %, COHEN et al.1960 mit 39.1 %, KLOOS u. WULF 1956 und 1959 mit 27.3 %.

KEUTH 1962 konnte bei 33.8 % der untersuchten Frühgeborenen ein Membransyndrom nachweisen.

Heute tritt klinisch ein RDS bei 8 - 9 % aller lebend geborenen Frühgeborenen auf. Der durchschnittliche Prozentsatz der in den ersten Lebenstagen p.p. an einem Membransyndrom verstorbenen Frühgeborenen liegt bei 25 - 55 %, in schweren Fällen sogar bei 75 %. Bei reifen Neugeborenen lag der Prozentsatz bei 20 %. In den letzten Jahren konnte die Früh- und Neugeborenenmortalität beim Membransyndrom seit der Einführung der Puffertherapie (USHER 1959) deutlich um 20 - 25 % gesenkt werden (KEUTH 1967 b).

2.) Häufigkeit

Wie schon oben erwähnt wurde, erkranken bevorzugt Frühgeborene an einem Membransyndrom. Bei reifen Neugeborenen (Geb.-Gew. über 2500 g) tritt dagegen ein Membransyndrom (RDS) auffällig selten auf (GAVALLER 1956, POTTER 1959, KLOOS u. WULF 1959). Auch bei Totgeburten ist das Vorkommen eines Membransyndroms ein relativ seltener Befund (AHVENIANEN 1951, KLOOS u. WULF 1959, KEUTH 1962). Das Auftreten histologischer Gewebsveränderungen ist hier selten und im Ausmaß gering. Überwiegend scheint sich bei Totgeburten eher das Bild eines congestive pulmonary failure zu finden.

Ein besonderer Häufigkeitsanstieg des Membransyndroms in bestimmten Gewichtsklassen wird von verschiedenen Autoren angegeben (MILLER 1950, BRUNS et al.1951, CLAIREAUX 1953, GRUENWALD u. ROGERS 1956, CROSSE 1957, USHER 1961, SILVERMAN et al.1961, MILLER 1963 u.a.).

Die Mortalitätsquote verhält sich umgekehrt proportional zum steigenden Geburtsgewicht. Nach USHER 1961 findet sich eine deutliche Morbiditäts- und Mortalitätshäufung des RDS bei Frühgeborenen der Gewichtsklasse zwischen 1000 - 1500 g, im Gegensatz zu KLOOS u. WULF 1962, die eine solche Korrelation bezweifeln.

Die Korrelation zum Geburtsgewicht ist nach KEUTH 1965 und 1967 b dann sicher nachweisbar, wenn als allein zulässiges Bewertungskriterium ein sinnvoller Bezug der RDS-Häufigkeit auf die Lebendgeborenen pro Gewichtsgruppe herangezogen wird. Tut man dieses, so findet sich umgekehrt proportional zum Geburtsgewicht eine deutliche Häufung des Membransyndroms in den Gewichtsklassen von unter 1000 g und von 1000 - 1500 g.

Ein bevorzugtes Auftreten des RDS ergibt sich für männliche Frühgeborene gegenüber weiblichen (POTTER 1953, CLAIREAUX 1953, KLOOS u. WULF 1956, USHER 1961). Dies hängt vermutlich mit der stärkeren Unreife von männlichen Frühgeborenen im Vergleich zu streng gewichtsgleichen weiblichen zusammen.

Eine deutliche Häufung des Syndroms läßt sich auch bei Mehrlingsschwangerschaften nachweisen. Dabei ist besonders der zweit- und drittgeborene Partner gefährdet, wie sich aus den klinischen Untersuchungen an Zwillingsfrühgeborenen von KEUTH 1962 ergibt.

Ist die abgelaufene Schwangerschaft mit Schwangerschafts- und/oder Geburtskomplikationen verbunden gewesen, findet sich statistisch eine auffällige Häufung des RDS bei den Früh- und Neugeborenen. Belastende Faktoren sind: Placenta praevia, Blutungen während der Schwangerschaft, vorzeitige Lösung, vorzeitiger Blasensprung, Nabelschnurkomplikationen, Sectio und Diabetes der Mutter (CROSSE 1957, COHEN et al 1960, KLOOS u. WULF 1956 und 1962, GRUENWALD u. ROGERS 1956, KEUTH 1962 und 1965, USHER 1961, HAUPT 1963 und 1964 a).

Die besagten Faktoren führen, in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Dauer, indem sie auftreten bzw. anhalten, zu einer Asphyxie. Sie bedingt eine vorübergehende oder latent anhaltende Unterbrechung der Sauerstoffversorgung des Kindes.

III. Klinik

Während das pathologisch-anatomische Membransyndrom einen fest umrissenen Endzustand darstellt, können Verlauf und Symptomatik des klinischen Membransyndroms wechseln. Es treten jedoch charakteristische und immer wiederkehrende Symptome bei diesem Syndrom auf. Das klinische Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen wird im anglo-amerikanischen Schrifttum als "idiopathic respiratory distress syndrom" (RDS) bezeichnet. Dieser Begriff deckt sich jedoch nicht in jeder Beziehung mit dem Bild des pathologisch-anatomischen Membransyndroms, da es verschiedene Verlaufsformen gibt, deren histologische Befunde sich nicht immer gleichen.

1.) Klinisches Membransyndrom: Symptome und Diagnose

Die meisten Kinder, die ein klinisches Membransyndrom entwickeln, zeigen sich sofort nach der Geburt, spätestens aber in den ersten zwei Lebensstunden p.p., im Sinne einer Geburtsasphyxie beeinträchtigt (CROSSE 1957, JAMES 1959, KLOOS u. WULF 1962, KEUTH 1962 und 1965 u.a.). Eine statistisch signifikante p.p. Beeinträchtigung fand CROSSE 1957 in 50 - 90 % der RDS-Fälle. Ähnliche Angaben finden sich auch bei JAMES 1959, SILVERMAN 1961, KLOOS u. WULF 1962, KEUTH 1962). Nach KEUTH 1965 tritt das Membransyndrom (RDS) klinisch in zwei Formen auf: Einer "erregten" Form mit einer noch bestehenden Fähigkeit zur Kompensation (Tachy- und Dyspnoe) und einer infausten bzw. finalen "stillen" Form mit einer weitgehend verlorengegangenen Möglichkeit zur Kompensation (Normo- und/oder Hypopnoe- sowie Apnoefälle).

Als das hervorstechenste und markanteste Symptom des klinischen Membransyndroms wird stets die auftretende Behinderung der Atmung angeführt (POTTER 1953, 1959

und 1961, USHER 1962, AHVENAINEN 1962, KEUTH 1962, KLOOS u. WULF 1962 u.a.).

Außer der Tachypnoe (soweit nicht bereits Atemdepression besteht) werden von den meisten Autoren als weitere typische und klinisch immer wieder zu erhebende, jedoch nicht immer obligate Symptome genannt: Cyanose, thorakale Einziehungen, exspiratorisches Stönnen ("Anorzasen"), praeinspiratorisches Nasenflügeln, Oedeme, erhöhte Atem- und Pulsfrequenz und ein vermindertes Atemgeräusch oder Rasselgeräusche über den Lungenflügeln (LEMBCKE 1954, NADDAD et al. 1956, KLOOS u. WULF 1956, 1959 und 1962, MILLER 1958, FRIEDLICH 1959, JAMES 1959, KEUTH 1959, 1962 und 1965, USHER 1959, 1961 und 1962, GREGG u. BERNSTEIN 1961, AHVENAINEN 1962 u.a.).

Für das Prodromalstadium des RDS ist ein sog. symptomenfreies Intervall beschrieben worden (POTTER 1953, KLOOS u. WULF 1959, USHER 1961 u.a.). Während dieses Intervalls im Verlauf des Prodromalstadiums soll die Atmung der RDS-Kinder annähernd normopnoisch sein. Zu einer zunehmenden Verschlechterung der Atmung soll es erst in den ersten sechs Lebensstunden p.p. kommen (USHER 1961). Ein echtes freies Intervall ist jedoch nur ausnahmsweise zu beobachten. Die meisten RDS-Kinder weisen p.p. eine deutliche Beeinträchtigung auf (CROSSE 1957, JAMES 1959, SILVERMAN et al. 1961, KEUTH 1962 und 1965).

Bei den typisch verlaufenden Fällen des klinischen Membransyndroms ist die Atmung p.p. deutlich erschwert und angestrengt. Dies drückt sich in Form einer Tachypnoe oder Dyspnoe, die in den ersten 3 - 4 Std. p.p. in Erscheinung tritt, aus (JAMES 1959, KEUTH 1962).

Die Atemfrequenz der RDS-Kinder ist im überwiegenden Prozentsatz der Fälle deutlich erhöht (KARLBERG 1954, MILLER et al. 1957, USHER 1961). Sie ist durchschnittlich um 10 - 20 Atemzüge/Min. gegenüber den Normwerten

gesteigert. Bei schwerem Verlauf des RDS kommt es zu einem weiteren Anstieg auf 30 - 40 /Min. gegenüber dem Normwert (BLYSTAD 1956, USHER 1961, KEUTH 1962).

Als weiterer Ausdruck der pathologisch veränderten Atemphysiologie der RDS-Kinder ist die Erhöhung des Totraumes anzusehen. Sie ist auf eine gestörte Durchblutung des Lungengewebes und/oder auf eine Alveolarventilationsstörung zurückzuführen (KARLSBERG 1954 und 1959). Ferner ist die Lungencompliance deutlich vermindert. Sie stellt ein Maß für die Dehnbarkeit des Lungengewebes dar. D.h., daß die zu leistende Atemarbeit der RDS-Kinder um ein Vielfaches gegenüber dem Ausgangswert erhöht ist (COOK et al 1957, KARLSBERG 1959).

Eine Cyanose in Verbindung mit dem RDS ist ein häufiger klinischer Befund. Er ist jedoch nicht als streng obligat anzusehen. Je nach der Stärke und dem Verlauf des RDS und besonders je nach thermischer Erhöhung des O_2-Angebotes kann die Cyanose fehlen, in wechselnder Form auftreten oder sehr stark ausgebildet sein. In 50 % der RDS-Fälle findet USHER 1961 relativ regelmäßig eine Cyanose und CROSSE in 83.6 % ihrer Fälle. Die Stärke der Cyanose in den ersten p.p. Lebensstunden läßt gewisse Schlüsse auf die Prognose des RDS zu. In schweren und meist deletär verlaufenden RDS-Fällen bildet sich sehr schnell schon in den ersten Lebensstunden eine deutliche Cyanose aus. Bei deletärem Ausgang kommt es zu einer zunehmenden Verstärkung der Cyanose (FRIEDERICH 1959, USHER 1961). Therapeutisch ist sie mittels Sauerstoffzufuhr, als einziger Therapie oft nur schwer zu beeinflussen (KEUTH 1962).

Auch thorakale Einziehungen sind kein streng obligates Symptom und können fehlen (FRIEDERICH 1959, USHER 1961, SILVERMAN 1961, KEUTH 1962, MILLER 1962). In Verbindung mit dem RDS treten drei Formen von thorakalen Einziehungen auf: juguläre, intercostale und epigastrische. Meist treten sie bei den RDS-Kindern in den ersten 48

Std. p.p. in Erscheinung. OSHER 1961 glaubt, daß ihnen eine prognostisch ungünstige Bedeutung dann zukommt, wenn sie schon relativ früh in den ersten sechs Stunden p.p. sehr stark ausgebildet sind. Da auch bei sehr jungen Frühgeborenen und reifen Neugeborenen in den ersten Lebensstunden p.p. deutliche Einziehungen auftreten können, ohne daß sich ein RDS entwickelt, darf dieses Symptom nicht überbewertet werden (MILLER 1962). Als ihre Faktoren sind eine verminderte Dehnbarkeit des Lungengewebes, das Ausmaß der Atelektasen, die Weichheit des Thorax und die Stärke der Zwerchfellkontraktionen anzusehen (REUTH 1962).

Das Auftreten von auskultatorischen und perkutorischen Befunden beim RDS wird von verschiedenen Autoren beschrieben (FRIEDERICH 1959, JAMES 1959, OSHER 1961 u.a.). Bei vielen RDS-Fällen treten ein verkürztes abgeschwächtes Atemgeräusch, gelegentlich Rasselgeräusche, rauhes Giemen und Bronchialatmen auf.

Perkutorisch findet man Schallverkürzungen über verschiedenen Lungenanteilen. Diese Befunde sind stark abhängig vom Verlauf des RDS. Prognostisch sind sie nur schwer zu verwerten.

Ähnliches ergibt sich für das Auftreten eines exspiratorischen Stöhnens ("Knorksen") und das praeinspiratorische Nasenflügeln als weiterem Ausdruck der Dyspnoe dieser Kinder (CROSSE 1957, MILLER et al. 1959, OSHER 1961).

Subcutane Oedeme bei Früh- und Neugeborenen mit RDS, die in schweren Fällen ähnlich wie bei der Sklerodermatose hart und fest ausgebildet sein können, werden relativ häufig angetroffen (CROSSE 1957, FRIEDERICH 1959, JAMES 1959, OSHER 1961). Die Oedematose ist besonders bevorzugt im Bereich der Extremitäten der RDS-Kinder ausgebildet, und hier an den dorsalen Arm- und Beinflächen (OSHER 1961). Während CROSSE 1957 in 55 %

ihrer RDS-Fälle eine Oedematose nachweisen konnte, fand USHER 1961 sie in 86 % d. F. Bevorzugt und am stärksten ausgebildet treten die Oedeme bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (besonders um 1200 g und darunter) auf. Treten Oedeme in Verbindung mit einer Cyanose auf, so wechselt der typische blaue Farbton der Cyanose in ein sehr typisches Grau (KEUTH 1962 und 1965). In Hinblick auf den Verlauf des RDS lassen sich aus dem Auftreten von Oedemen prognostisch keine sicheren Rückschlüsse ziehen. Bei günstigem Verlauf des RDS kommt es zu einem relativ schnellen Rückgang der Oedeme.

RDS-Kinder bieten schon in den ersten Lebensstunden deutliche Anzeichen einer bestehenden und noch zunehmenden Tonusverminderung, im Gegensatz zu gesunden Neugeborenen. Dieser typischen Tonusminderung können schon im Prodromalstadium starke Unruhezustände vorausgehen oder sie kann von diesen unterbrochen werden. Bei ungünstigem RDS-Verlauf werden die betroffenen Kinder zunehmend apathisch. Auf Reize können sie zwar noch mit einer zitternden Hyperaktivität (Exspiratorisches Stöhnen, Schreien u.a.) antworten, bei weiterem ungünstigen Verlauf kommt es zu einem schnellen stillen Verfall dieser Kinder (FRIEDERICH 1959, USHER 1961). Bei günstigem Verlauf des RDS kommt es dagegen schnell zu einer Tonusvermehrung, die sich in vermehrten spontanen Streckbewegungen und einem lebhafteren Gesichtsausdruck u.ä. kundtut.

Für die klinische Diagnose des RDS hat sich das von APGAR 1953 entwickelte System (Scoring system) in der klinischen Praxis zur Erkennung einer bestehenden asphyktischen Vorbelastung der Früh- und Neugeborenen gut bewährt (JAMES 1960, SILVERMAN 1961, JAMES u. BURNARD 1961, KEUTH u. EISELE 1966, SALING 1966). Das Verfahren ist wegen seiner Einfachheit und seiner relativ großen Objektivität zur klinischen Beurteilung der Früh- und Neugeborenen und zur Erfassung ihrer postpartalen Stö-

rungen gut geeignet. Es wird heute in verschiedenen Modifikationen (Modifikation nach Saling u.ä.) in der Klinik angewandt. Beim Apgarsystem werden möglichst sofort p.p. Atmung, Herztätigkeit, Muskeltonus, Reflextätigkeit und die Farbe des Kindes nach einem einfachen Punktsystem beurteilt.

Die von JAMES u. BURNARD 1961 angegebene enge Beziehung zwischen schlechter bzw. niedriger Apgarnote und der Häufigkeit des Membransyndroms konnte in einer umfangreichen statistischen Untersuchung an Frühgeborenen von KEUTH u. EISELE 1966 bestätigt werden. Sie fanden eine im umgekehrten Verhältnis zur Höhe der postpartalen Apgarnote stehende, statistisch signifikante RDS-Erkrankungshäufigkeit bei den Frühgeborenen.

Klinisch läßt sich weiterer Aufschluß über eine bestehende latente oder schon chronische, intrauterin entstandene Asphyxie der Früh- und Neugeborenen aus der Bestimmung des Nachgeburt-Kind-Gewichts-Index p.p. gewinnen. Dieser Index ist bei Kindern, die klinisch ein Membransyndrom entwickeln bzw. daran versterben, statistisch signifikant erhöht (KEUTH u. EISELE 1966).

2.) Klinisches Membransyndrom: Differentialdiagnostische Bedeutung spezieller klinischer Befunde

a.) Methoden zur Asphyxieerkennung

Zur frühzeitigen postpartalen Erkennung der in sehr unterschiedlichem Schweregrad bei den RDS-Kindern vorhandenen und sich weiter entwickelnden Asphyxie (sie ist klinisch in Form einer Acidose und Hypoxie nachweisbar CROSSE 1957, MILLER et al. 1957, COOK 1962, KEUTH 1962, 1965, 1967 a und 1968 a, SALING 1966 u.a.) wird heute in der Klinik routinemäßig die Verlaufsbeobachtung bzw. die Bestimmung der Säure-Basen-Werte mit der Mikromethode nach ASTRUP et al. 1957 angewandt

und hat sich bestens bewährt. Eine weitere Verbesserung der frühzeitigen Asphyxieerkennung ist durch die intrapartale Mikroblutuntersuchung beim Feten nach SALING 1966 möglich geworden.

Der Grad und die Veränderung der Asphyxie im Verlaufe des RDS stehen in sehr enger Korrelation zum Verhalten der Veränderung besonders des Säure-Basen-Haushaltes und weniger zur Veränderung der Blutgase (KEUTH 1962 und 1965, SALING 1966). Lediglich bei dem mit Pufferlösung anbehandelten RDS geben der pCO_2 und besonders der pO_2 oft bessere Aufschlüsse als der pH.

Die zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes notwendigen Parameter sind: pH, pCO_2, base excess (und Standardbikarbonat). Nach ASTRUP et al. werden sie ermittelt durch die Messung von drei pH-Werten, des aktuellen pH und zwei weiteren pH-Werten, die mit zwei bekannten CO_2-Drucken ins Gleichgewicht gesetzt werden. Mit Hilfe eines Nomogramms lassen sich dann alle übrigen Werte bestimmen.

b.) <u>Säure-Basen-Haushalt und Blutgaswerte bei Neu- und Frühgeborenen mit und ohne RDS</u>

Durch sehr umfangreiche Vergleichs- und Verlaufsbeobachtungen des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutgase konnten die postpartalen Verhältnisse beim unbeeinflußten und bei Früh- und Neugeborenen mit und ohne Membransyndrom aufgeklärt werden (REARDON 1957, 1959 und 1960, BLYSTAD 1956, JAMES 1958, 1959 und 1962, BRUNS et al. 1961, NICOLOPOULOS et al. 1961, KEUTH 1962 und 1965, KEUTH u. ADENAUER 1963 u.a.). Die wesentlichsten p.p. Veränderungen dieser Werte sollen hier in einer kurzen Darstellung wiedergegeben werden (ausführliche Erörterung siehe KEUTH 1965) und stellen sich wie folgt dar: Auch normale Früh- und Neugeborene sind infolge der Geburt einer vorübergehenden Asphyxie aus-

gesetzt. Dies drückt sich beim reifen Neugeborenen p.p. in einer leichten gemischten, respiratorischen und metabolischen, sich rasch kompensierenden Acidose aus. Schon wenige Stunden nach der Geburt kommt es zum Ausgleich der respiratorischen Acidose und bis zum Ende des ersten Lebenstages auch zur respiratorischen Kompensation der metabolischen Acidose (REARDON 1960, KEUTH 1962). Die ebenfalls erniedrigte Sauerstoffsättigung des Blutes ist innerhalb der ersten halben Stunde p.p. ausgeglichen. Entsprechend der Hypoxaemie, Milchsäureanhäufung und damit metabolischen Acidose weisen Standardbikarbonat und base excess p.p. deutlich verminderte Werte auf. Sie erreichen erst am zweiten bis dritten Tag p.p. Normwerte.

Bei nicht atemgestörten Frühgeborenen ist die Asphyxie unter der Geburt und postpartal noch markanter als bei den reifen Neugeborenen (KEUTH 1962, KEUTH u. ADENAUER 1963). Die gemischte respiratorische, wie metabolische Acidose ist noch deutlicher ausgebildet. D.h., der mittlere pH-Wert im Capillarblut liegt noch unter dem reifer Neugeborener. Der Ausgleich der respiratorischen Acidose und die respiratorische Kompensation der metabolischen Acidose bei den Frühgeborenen dauert länger. Frühestens nach 30 - 36 Std. p.p. treten normale pH-Werte auf. Die metabolische Acidose bleibt dagegen über mehrere Tage bis Wochen nachweisbar (REARDON 1957). Die pO_2-Werte sind noch deutlicher verändert als bei den Neugeborenen. Standardbikarbonat und base excess sind ebenfalls stärker vermindert (BLYSTAD 1956, JAMES 1958, USHER 1961).

Bei Früh- und Neugeborenen, die klinisch ein Membransyndrom entwickeln, sind die eben skizzierten Verhältnisse darüber hinausgehend weiter ungünstig verändert. Bei den typisch verlaufenden RDS-Fällen ist eine schwere protrahierte oder auch dekompensierte respiratorische Acidose nachweisbar, die mit einer deutlich protrahier-

ten metabolischen Acidose kombiniert ist (BLYSTAD 1956, REARDON 1957 und 1958, JAMES 1959, USHER 1961, KEUTH 1962 und 1965, KEUTH u. ADENAUER 1963 u.a.).

Überleben die Kinder spontan, so erfolgt die Kompensation der protrahierten gemischten Acidose deutlich verlangsamt. Nimmt das Membransyndrom dagegen einen letalen Ausgang, so kann es zwar vorübergehend zu einer Verbesserung der Situation kommen, die Ausgangsacidose der RDS-Kinder p.p. und die damit gesetzten Schäden sind aber meistens so schwer, daß es nach der vorübergehenden Besserung wieder zu einer langsamen oder aber schnellen Verstärkung der Acidose, die sich in einem starken Abfall des pH-Wertes ausdrückt, kommt, die mit dem Tode endet (KEUTH 1962 und 1965).

Nach KEUTH 1962 und 1965, KEUTH u. ADENAUER 1963 liegt der mittlere pH-Wert der RDS-Kinder fast immer unter dem durchschnittlichen Zweistundenwert der Frühgeborenen von 7.20. Bei letal endenden RDS-Kindern fand sich ein mittlerer Ausgangswert des pH von 7.15, der praefinal weiter auf extrem tiefe Werte abfiel. Ähnliche Angaben finden sich auch bei JAMES 1958, USHER 1961. Das Verhalten der pO_2-Werte kann unterschiedlich sein. Immer sind sie jedoch erniedrigt, als Ausdruck der stets vorliegenden Hypoxie. Der pCO_2-Wert ist umgekehrt stark bis extrem erhöht. KEUTH 1962, KEUTH u. ADENAUER 1963 fanden stark verminderte Bikarbonatwerte, die deutlich unter den Normwerten für Frühgeborene liegen (durchschnittlich 15 - 19 maeq/l). Bei letal endenden RDS-Fällen kommt es praefinal zu einer fast vollkommenen Erschöpfung der Alkalireserven. Sie drückt sich in einem weiteren Absturz dieser Werte aus. Ähnliche Angaben finden sich auch bei REARDON 1957, JAMES 1957, BRUNS et al.1961, USHER 1961).

c.) Röntgenologische Veränderungen beim RDS

Als differentialdiagnostisch bedeutsam können sich die röntgenologischen Veränderungen beim Membransyndrom erweisen (FEINBERG u. GOLDBERG 1957, GREGG u. BERNSTEIN 1961, USHER 1961, KEUTH 1962 und 1965).

Bei den RDS-Kindern läßt sich eine allgemeine Dichtezunahme des Lungengewebes nachweisen, die sich charakteristisch als feine diffuse reticulo-granuläre Lungenzeichnung darstellt. Sie kann lokal begrenzt und umschrieben sein und in schweren RDS-Fällen zu großen homogenen Verschattungen führen. Weitere Röntgen-Befunde können sein: deutliche Bronchialzeichnung bis in die Peripherie, verbreitertes oberes Mediastinum, deutliche Verbreiterung des Herzschattens (FEINBERG u. GOLDBERG 1957, SINGLETON et al. 1961, USHER 1961, KEUTH et al. 1961).

Die röntgenologischen Veränderungen weisen eine deutliche Korrelation zum Verlauf des RDS auf. Im terminalen Stadium des RDS kommt es zu einer weiter zunehmenden hochgradigen Verschattung der Lungenfelder. Bei günstigem Verlauf des Syndroms erfolgt eine schnelle Rückbildung dieser Befunde (FEINBERG u. GOLDBERG 1957, USHER 1961), während bindegewebige und atelektatische Figuren zum Teil noch über Wochen und Monate persistieren (KEUTH 1965).

d.) EKG - Veränderungen beim RDS

Beim klinischen Membransyndrom kommt es durch die veränderten Säure-Basen-Verhältnisse und Blutgaswerte zu einer Stoffwechselstörung, die zu einer Veränderung verschiedener Elektrolytwerte führt, als deren Folge es beim RDS zu EKG-Veränderungen kommt (USHER 1959 und 1961, KEITH et al. 1961). Auch Hypoxie und Acidose dürften direkt eine Rolle spielen.

Typische EKG-Veränderungen sind: Verlängerung des PQ- und QRS-Intervalls, das Auftreten von abgeflachten, verlängerten oder vollkommen verschwundenen P-Wellen, verminderte QRS-Spannung in den Standardableitungen, gelegentliches Vorkommen von spitzen T-Wellen und eine AV-Überleitungsstörung im Sinne eines 2:1-AV-Blocks. Das EKG ist linkstypisch. Die Herzfrequenz ist erhöht. Die EKG-Veränderungen weisen eine enge Korrelation zum Verlauf des RDS auf. Mit der Verbesserung des klinischen Bildes kommt es zu einer schnellen Verbesserung des EKG und umgekehrt. Die EKG-Veränderungen vor allem werden mit dem Ansteigen des Serumkalispiegels in Verbindung gebracht oder als durch sie verursacht angesehen (USHER 1961).

e.) Elektrolytveränderungen beim RDS

Beim RDS findet man regelmäßig Elektrolytveränderungen: eine Hyperkaliaemie, eine Rest-N Erhöhung, eine Hyperphosphataemie, eine Hypocalciaemie, eine Erhöhung des Milchsäurespiegels, eine Hypoglykaemie und eine Hypoproteinaemie (SMITH et al. 1949, COCKE 1960, NICOLOPOULOS et al. 1961, TROELSTRA et al. 1961, USHER 1961, FRAILLON u. KITCHEN 1962, MARKARIAN et al. 1966 u.a.).

Nach USHER 1961 tritt bei den meisten RDS-Kindern sofort p.p. ein deutlicher Anstieg des Serumkaliums in Erscheinung. Von Ausgangswerten, die Normwerten von Frühgeborenen entsprechen, kommt es im Verlaufe des RDS zu einem stetigen Anstieg dieser Werte. Er erreicht nach 12 - 48 Std. eine durchschnittliche Höhe von 8 - 9 maeq/l. Der erhöhte Kaliumspiegel ist als ein Ausdruck der beim RDS vorliegenden katabolen Stoffwechselstörung anzusehen und beruht auf einer Elektrolytverschiebung aus dem intracellulären in den extra- und intravasalen Raum (NICOLOPOULOS et al. 1961).

Ein ähnliches Verhalten findet sich auch bei den Rest-N-

Werten p.p. bei den RDS-Kindern. Dieser Wert ist besonders bei den niedrigen Gewichtsklassen und bei letalem Ausgang des Syndroms erhöht. Auch er gibt ein Spiegelbild des stark erhöhten Katabolismus beim RDS. Postpartal findet man mittlere Ausgangswerte von 25 - 30 mg %, die im Verlaufe des RDS schnell auf 60 - 100 mg % ansteigen können (USHER 1961).

Auch das Auftreten einer Hyperphosphataemie ist typisch beim RDS. Auch hier kommt es im Verlaufe des Membransyndroms mit der Zunahme der Symptome zum schnellen Anstieg der Phosphatwerte im Blutserum (TROELSTRA et al. 1964, USHER 1961).

Im Gegensatz dazu sind die Calciumwerte im Serum erniedrigt (TROELSTRA et al. 1964).

Neben den beim RDS stets erhöhten Milchsäurewerten (WANG et al. 1963, SALING 1966) ist eine deutliche Hypoglykaemie, die sich aber in Abhängigkeit vom Verlauf des Membransyndroms verändert und auch von hyperglykaemischen Phasen unterbrochen werden kann, nachweisbar.

f.) Gesamteiweißwerte der Frühgeborenen mit und ohne RDS

Das Verhalten des Serumproteins (G.E.W.) und seiner verschiedenen Fraktionen bei den Früh- und Neugeborenen vor und nach der Geburt und der bei den RDS-Kindern deutlich veränderten Gesamteiweißwerte ist verschiedentlich untersucht und beschrieben worden. Beim Vorliegen eines Membransyndroms tritt eine markante Erniedrigung der G.E.W. auf (Hypoproteinaemie).

(Mc MURRAY et al. 1948, SMITH et al. 1950, GRELL u. STÜRMER 1953, PFAU 1954, SAITO et al. 1956, COOKE 1960, GATTO 1960, NICOLOPOULOS et al. 1961, SILVERMAN 1961, USHER 1961, FRAILLON u. KITCHEN 1962, THEILE 1963 und 1964, HARDIE et al. 1965, 1967 und 1968, MARKARIAN et al. 1966, LIEBE et al. 1968). Im Hinblick auf die Thematik

dieser Arbeit soll hier ausführlicher auf die Entwicklung bzw. Veränderung der G.E.W. der Früh- und Neugeborenen mit und ohne RDS eingegangen werden. Aus den entsprechenden Publikationen ist zu entnehmen, daß es während der Gestation beim Feten zu einem kontinuierlichen Anstieg der Serumproteinkonzentration kommt, sowohl der Albumine, wie auch der Globuline und damit des G.E.W. (ZWERBECK u. LEVENS 1950, OPITZ u. PLÜCKTHUN 1954).

GRELL u. STÜRMER 1953 fanden bei Feten Mens 2/3 G.E.W. von etwa 1.47 g % (55 % Alb., 13 % α-Glob., 22 % β-Glob., 10 % γ-Glob.), PFAU 1954 bei Feten Mens 4 G.E.W. von 2.50 g % (80 % Alb., 10 % α u. β-Glob., 10 % γ-Glob.), GATTO 1960 bei Feten Mens 6 einen mittleren G.E.W. von 4.21 g % (davon 70 % Alb.), bei Feten Mens 7 einen mittleren G.E.W. von 5.16 g % (davon 65 % Albumine), bei Feten Mens 8 einen mittleren G.E.W. von 5.67 g % (davon 62 % Alb.), und beim reifen Neugeborenen sofort p.p. einen mittleren G.E.W. von 6.18 g % (davon 59 % Alb.).

Die mittleren G.E.W. von reifen Neugeborenen werden mit einer Schwankungsbreite von 5.48 - 6.40 g %, in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht, angegeben. Ein mittlerer G.E.W. von 5.80 g % dürfte als Normwert anzusehen sein (Mc MURRAY et al. 1948, OPITZ u. PLÜCKTHUN 1954, SAITO et al. 1956, HITZIG 1961 u.a.). Postpartal kommt es zunächst zu einem Abfall des G.E.W., vorwiegend bedingt durch eine Verminderung der Albuminfraktion, bei relativer Zunahme der Globulinfraktionen. Der Abfall erreicht durchschnittlich nach sechs Wochen seinen Tiefpunkt, um im dritten Monat p.p. den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Niedrigere G.E.W. finden sich im Gegensatz dazu bei Frühgeborenen. Es werden für sie mittlere G.E.W. in einem Schwankungsbereich von 4.68 - 5.30 g %, bei

einem mittleren Normwert von 5.00 g % angegeben (SAITO et al.1956, NICOLOPOULOS et al.1961, USHER 1961, HARDIE et al.1965 und 1968, MARKARIAN et al.1966, LIEBE et al. 1968). Das postpartale Verhalten der Serumproteine dieser Kinder ist analog zu dem reifer Neugeborener. Es kommt ebenfalls hier jedoch zu einem markanteren und protrahierteren Abfall des G.E.W., der seinen Tiefpunkt nach 3 - 4 Wochen erreicht, um zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt wieder zu dem Ausgangswert zurückzukehren. Bei den Frühgeborenen sind durchweg alle Eiweißfraktionen relativ und absolut vermindert. Die Erklärung für diese Situation ist in einer relativ starken Unreife der Proteinproduktionsstätte (Leber), womit eine relativ ausgeprägte Unfertigkeit des Proteinsynthesemechanismus verbunden ist, zu sehen, bei gleichzeitigem Fortfall der Bildungsstätte Placenta nach der Geburt (RIMINGTON u. BICKFORD 1947, SMITH et al.1950).

Die bei den RDS-Kindern anzutreffenden G.E.W. sind, noch über die eben dargestellte Situation bei Frühgeborenen hinausgehend, deutlich vermindert (COOKE 1960, USHER 1961, NICOLOPOULOS et al.1961, FRAILLON u. KITCHEN 1962, HARDIE et al.1965 und 1968, MARKARIAN et al.1966, LIEBE et al.1968). Die beim RDS gefundenen mittleren G.E.W. bewegen sich in einem Schwankungsbereich von 3.80 - 5.40 g %. Je nach dem Ausgang des Membransyndroms (MARKARIAN et al.1966, LIEBE et al.1968), lagen die mittleren G.E.W. der Frühgeborenen, die ein RDS überlebten, bei der Geburt zwischen 4.81 - 5.0 g %, bei Frühgeborenen, die das RDS nicht überlebten, zwischen 3.90 - 4.02 g %. Ähnliche Angaben waren auch bei HARDIE et al. 1965 und 1968, USHER 1961, NICOLOPOULOS et al.1961 zu finden.

Postpartale Verlaufsbeobachtungen (MARKARIAN et al.1966) haben ergeben, daß es gerade bei RDS-Kindern in den ersten sechs Lebensstunden zu einem statistisch signifikanterem Abfall der G.E.W. kommt als bei "normalen"

Frühgeborenen. Gerade die RDS-Kinder, die das Membransyndrom nicht überlebten, hatten die statistisch signifikantesten Abstürze des G.E.W. postpartal zu verzeichnen. Es scheint eine gewisse Beziehung zwischen der Höhe des G.E.W. und dem Geburtsgewicht zu bestehen.

Aus dem p.p. Verhalten der G.E.W. läßt sich in einem gewissen Maße, bei kritischer Bewertung, die Überlebenschance der Frühgeborenen mit einem RDS beurteilen (COOKE 1960, MARKARIAN et al.1966, LIEBE et al.1968).

FRAILION u. KITCHEN 1962 bezweifeln die Zulässigkeit einer solchen Beurteilung.

LIEBE et al.1968 konnten zeigen, daß eine Korrelation zwischen der Höhe des G.E.W. und der Höhe des aktuellen pH, des pCO_2 und dem base excess nachweisbar ist.

Eng verbunden mit den veränderten Serumproteinverhältnissen der Frühgeborenen, besonders bei denen, die ein RDS entwickeln, sind markante Veränderungen des Plasmavolumens im Sinne einer Verschiebung zwischen dem intra- und extravasalen Raum nach der Geburt. Die Ursache für das Abwandern von Plasmaproteinen und intravasaler Flüssigkeit in den extravasalen Raum ist besonders beim schweren und progredienten Membransyndrom in einer starken Kapillarschädigung zu suchen. Kinder mit RDS zeichnen sich durch markant erhöhte Filtrationsraten aus (SUTHERLAND et al.1959, CELANDER 1964). Eine kritische Bewertung der G.E.W. ist an sich nur in Verbindung mit der Kenntnis des gleichzeitig vorhandenen Plasmavolumens möglich (GAIRDNER et al.1958, CLARK u. GAIRDNER 1960).

g.) Haemodynamische Veränderungen beim RDS

Die geänderten haemodynamischen Verhältnisse bei den Früh- und Neugeborenen mit RDS finden einerseits ihren Ausdruck in einem erhöhten Lungengefäßwiderstand (DAWES u. MOTT 1962, COOK 1962), andererseits in einer p.p.

nicht gleichbleibenden, sondern sich ständig ändernden pulmonalen und auch peripheren Durchblutung (JAMES u. ROWE 1957, SALING 1960, CHU et al.1967). Ein Kriterium dieser veränderten Haemodynamik ist das p.p. Bestehenbleiben des fetalen Shunts durch den Ductus Arteriosus Botalli, bedingt durch die Asphyxie (Acidose und Hypoxie). Im Gegensatz zu unbeeinflußt geborenen Früh- und Neugeborenen, bei denen der Ductus Arteriosus Botalli zwar p.p. anatomisch offen, aber funktionell verschlossen ist, besteht beim RDS, in guter Korrelation zum Schweregrad des RDS, ein im Umfang unterschiedlich starker L-R Shunt, aber auch R-L Shunt und doppelseitiger Shunt sind nachweisbar (JAMES u. ROWE 1957, SALING 1960, RUDOLPH et al.1961).

IV. Aetiologie und Pathogenese

Heute scheint die Aetiologie und Pathogenese des klinischen und pathologisch-anatomischen Membransyndroms weitgehend geklärt zu sein, wenn auch gewisse Probleme, die als Teilfaktoren in der Pathogenese und im Verlauf des Syndroms eine wichtige Rolle spielen und in diese mit eingreifen, noch eines endgültigen experimentellen Nachweises bedürfen. Es scheint endgültig geklärt zu sein und außer jeder Diskussion zu stehen, daß das Membransyndrom eine endogene Genese hat (PIPER u. KLEPPE 1958) und durch eine intrauterine bzw. intrapartale Asphyxie ausgelöst und unterhalten wird (CROSSE 1957, MILLER 1959, COHEN et al.1960, KEUTH 1962, 1965, 1967 a, 1968 a und 1970, CHU et al.1965 und 1967 u.a.). Nachfolgend soll ein kurzer Abriß über die Aetiologie und Pathogenese des Membransyndroms gegeben werden. Es wird dabei auf die jetzt weitgehend anerkannte Vorstellung über die Aetiologie und Pathogenese des Syndroms von KEUTH Bezug genommen. Von KEUTH 1965 wurde in einer Monographie eine ausführliche und eingehende Darstellung der vielschichtigen Aetiologie- und Pathogeneseproble-

matik gegeben. Zum neuesten Stand der Diskussion über die Pathogenese und Aetiologie des RDS wird ferner auf die Arbeit von KEUTH 1970 verwiesen.

1.) Asphyxiegenese des Membransyndroms

Im Mittelpunkt der Asphyxiegenese des Membransyndroms steht ein pathogenetisch äußerst bedeutungsvoller und wirksamer Circulus vitiosus, der sich zwischen einer zunächst nur latenten primären intrauterinen und /oder intrapartalen Asphyxie und einer durch sie ausgelösten pulmonalen Perfusions-(Mikrozirkulations-)störung ausbildet, die ihrerseits wiederum die Asphyxie unterhält und verstärkt, im Sinne einer sekundären, chronisch werdenden Asphyxie.

In diesen Circulus vitiosus greifen eine Reihe von Teilfaktoren mehr oder minder bedeutsam unterstützend oder verstärkend mit ein.

Die zunächst nur latente Asphyxie, die intrauterin und/oder intrapartal ausgelöst wird, steht am Beginn der pathogenetisch bedeutsamen funktionellen und morphologischen Veränderungen beim Membransyndrom.

Eine schon intrauterin chronisch gewordene Asphyxie ist seltener und bei Totgeburten oder bei den schon sofort p.p. sehr schweren Formen des RDS anzunehmen.

Die noch p.p. weiter bestehende und weiter wirksame Asphyxie spiegelt sich klinisch in der Veränderung des Säure-Basen-Haushaltes (Acidose und Hypoxie) wieder. Unter einer p.p. Asphyxie beim Früh- und Neugeborenen mit einem RDS wird deshalb heute das Vorliegen einer vom Schweregrad des RDS abhängigen Hypoxie und Acidose verstanden.

Als zweiter und - schwere Asphyxierung vorausgesetzt - nicht als unbedingt obligat anzusehender Faktor, der bei der Entstehung eines Membransyndroms mit entschei-

dend sein kann, ist eine bei den RDS-Kindern vorhandene Unreife anzusehen.

Faktoren, die bei der Entwicklung eines Membransyndroms von entscheidender Bedeutung für das Entstehen einer Asphyxie sind, sind Schwangerschafts- und/oder Geburtskomplikationen (wie eine Placenta praevia, Blutungen während der Schwangerschaft, Nabelschnurkomplikationen, Sectio u.a.) die Tatsache des Frühgeborenseins, Atemschwierigkeiten (Dys- und Apnoe) (CROSSE 1957, COHEN et al.1960, KLOOS u. WULF 1962, HAUPT 1963 und 1964, KEUTH 1962 u.a.).

Belege für die die Asphyxie unterstützende Rolle der Unreife ergeben sich einerseits aus klinischen Untersuchungen (überwiegendes Vorkommen des RDS bei Frühgeborenen, und dort wiederum in den niedrigsten Gewichtsklassen POTTER 1953, CROSSE 1957, SILVERMAN 1961, USHER 1961, KEUTH 1962 u.a.) und andererseits aus histologischen Untersuchungen. Diese ergaben, daß bei den Frühgeborenen eine "relative" Unreife verschiedener Organe vorliegt. D.h., daß die Gewebe der verschiedenen Organe noch nicht voll ausgereift und so nur bedingt funktionsfähig sind. Hier spielt besonders die Unreife der Lunge (ENGEL 1950, POTTER 1953 und 1957, KEUTH 1961), der Niere (REARDON 1954, NICOLOPOULOS et al.1961, USHER 1961), des Kreislaufs im Sinne einer noch unfertigen Anpassung (RUDOLPH et al.1961, SALLIG 1960 u.a.) und des Atemzentrums (BUCKINGHAM et al.1967) eine wichtige Rolle.

Durch die infolgedessen relativ engen Toleranzgrenzen sind die Fähigkeiten der erwähnten Organe, postpartal auftretende Belastungen kompensatorisch auszugleichen, gering und begrenzt. Die unteren Grenzen zur Insuffizienz werden schnell überschritten.

Die eben erwähnten auslösenden Faktoren stehen am Anfang der Pathogenese und führen zu der im Mittelpunkt

der pathophysiologischen und morphologischen Veränderungen beim Membransyndrom stehenden pulmonalen Perfusions-(Mikrozirkulations)-störung.

Auf die zentrale Bedeutung dieser pulmonalen Perfusionsstörungen ist schon von KEUTH 1962 und 1965 hingewiesen worden. Belege für ihr tatsächliches Vorhandensein sind die außerordentlich schnelle Besserung des Membransyndroms nach Complamininjektionen (KEUTH u. KÖHLER 1968) und nach lungennahen Acetylcholininfusionen mittels eines Katheters (CHU et al.1965 und 1967).

Zunächst treten lokale, später generalisierte Perfusions-(Mikrozirkulations)-störungen auf. Die pulmonale Perfusionsstörung beruht wahrscheinlich zunächst auf einer Vasokonstriktion der kleinsten Gefäße im Lungengewebe. Diese Vasokonstriktion ist vorwiegend durch eine asphyktisch bedingte Hypoxie und Acidose (NAEYE u. LETTS 1962, CHU et al.1965 und 1967, DAWES 1965, KEUTH 1965 und 1968 a) und/oder durch eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen als Stressfolge (NAHAS u. LIGOU 1960) ausgelöst, in deren späterem Gefolge es dann vermutlich zu Paralysen der Gefäßmuskulatur kommt. In der weiteren Folge treten dann Praestasen und Stasen in den betroffenen Kapillargebieten der Lunge auf (LEXOW 1961 und 1966). Morphologisch drücken sich diese pathophysiologischen Vorgänge in einer starken Kongestion (prall gefüllte Gefäße) des Lungengewebes aus.

Als Folge der pulmonalen Perfusionsstörung treten respiratorische Verteilungsstörungen auf bzw. hinzu. Das klinische Aequivalent dieser Veränderung ist ein signifikant erniedrigter Diffusionsfaktor und eine erniedrigte Compliance (KARLSBERG et al.1954, COOK et al.1957, NELSON et al.1967 u.a.) und eine deutliche Totraumerhöhung.

Weitere Folge der pulmonalen Perfusions-(Mikrozirkulations)-störung ist eine durch sie verursachte Permeabilitätsstörung, die stetig zunimmt und sich pathophysiologisch in einem Exsudationsprozess und morphologisch in einer Extravasatbildung (Oedeme, Membranen und Haemorrhagien) ausdrückt, wie Untersuchungen von CELANDER 1964 ergaben.

Seit neuerer Zeit wird diskutiert, ob das sog. sludge-Phaenomen beim Beginn der Perfusions- bzw. Mikrozirkulationsstörung eine Rolle spielt. Beim Anlaufen der Veränderungen soll es zuerst zu einer Thrombozytenaggregation, im fortgeschritteneren Stadium der Mikrozirkulationsstörung zu einer Erythrozytenaggregation kommen.

Tierexperimentell konnte dieses Phaenomen mittels Asphyxie von HIRSCH 1961 ausgelöst werden. Neuerdings haben sich auch klinisch Anhalte dafür ergeben, daß sich im Verlaufe des RDS solche Vorgänge abspielen (HATHAWAY et al.1969), deren Überprüfung jedoch erforderlich ist.

Das sludge-Phaenomen gibt seinerseits Anlaß zu Störungen, die das Gerinnungssystem betreffen. Dies macht sich in Form einer Hyperkoagulabilität und einer beginnenden intravasalen Gerinnung bemerkbar (MARKARIAN et al.1967 a und 1967 b, STARK et al.1968, HATHAWAY et al.1969).

Wird die Mikrozirkulationsstörung nicht möglichst schnell behoben, so kommt es zu einer weiteren Zunahme der eben skizzierten Veränderungen: Durch die weitere Zunahme der metabolischen Acidose und der Hypoxie wird der Transsudationsprozess weiter verstärkt (Folge: vermehrter Abstrom von Plasmafibrinogen, fibrinolytischem Fermentsystem und Albuminen und Globulinen) und damit kommt es zu einer weiteren Verstärkung der Gerinnungsstörung. Diese jetzt schon pathologisch werdende Gerinnungsstörung führt zu einer Verminderung der Gerinnungsfaktoren. Es kommt zu Störungen im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie, wie sie HATHAWAY et al.1969, MARKARIAN

et al.1967 a, HAUPT 1964 beschrieben haben. Diese Autoren konnten bei weiter fortgeschrittenen RDS-Fällen bei den Frühgeborenen eine deutliche Thrombopenie, einen erniedrigten Fibrinspiegel und eine deutliche Verminderung der Faktoren II, VII, VIII und X nach 25 Std. p.p. und des Faktors V nach 55 Std. p.p. nachweisen.

Die Folge der zunächst nur lokal begrenzten Perfusionsstörung, die lokale Stoffwechselstörungen verursacht (Lok. Hyperacidose und Gewebshypoxie), führen zu einer weiteren Zunahme der Gefäßpermeabilität, die dann zu einer verstärkten Exsudation von Plasmafibrinogen und Plasmaproteinen ins Interstitium bzw. den intraalveolären Raum führt.

Eine Komplexbildung zwischen Plasmafibrinogen und oberflächenaktiver Substanz, die beim RDS vermindert angetroffen werden, ist in jüngster Zeit als zusätzliche Unterstützung des pathogenetischen Circulus vitiosus diskutiert worden (KEUTH 1967 a und 1968 a). Durch die infolgedessen ausgelöste und/oder unterhaltene, beim RDS nachweisbare Verminderung sowohl der oberflächenaktiven Substanz (PATTLE 1958, 1961 und 1962, AVERY u. MEAD 1959, GRUENWALD 1960 u.a.), wie auch der fibrinolytischen Fermentaktivität (LIEBERMAN 1959 und 1961, LIEBERMAN u. KELLOG 1960, SAMARTIS et al.1960, MARKARIAN et al. 1967 b u.a.) kommt es zu einer weiteren Zunahme der Perfusionsstörung einerseits und der respiratorischen Verteilungsstörung andererseits.

Nach neueren tierexperimentellen Untersuchungen (HUMPHREY et al.1967, NORMAND et al.1968) ist zu vermuten, daß auch eine unzureichende Lymphzirkulation im Sinne einer Insuffizienz nach der Entfaltung des Lungengewebes unterstützend in den pathogenetischen Prozess des RDS eingreift. NORMAND et al.1968 konnten tierexperimentell nachweisen, daß besonders bei unrei-

fen Lämmern (vergleichbar den Frühgeborenen), ohne daß sie asphyxierenden Faktoren: Hypoxie, Acidose und Hyperkapnie ausgesetzt waren, schon ähnliche morphologische (histologische) Zustandsbilder, wie sie vom pathologisch-anatomischen Membransyndrom bekannt sind, auftreten. Es handelte sich jedoch um kein echtes Membransyndrom. Ein echtes Membransyndrom trat immer erst nach dem Einsetzen der Atmung bei den unreifen Lämmern auf.

In Verbindung mit den oben besprochenen Unreifefaktoren der verschiedenen Organe der RDS-Kinder kommt es zu einem Übergang der primären intrauterinen und/oder intrapartalen latenten Asphyxie in eine sekundäre, postpartale, protrahierte, zunehmend chronisch werdende Asphyxie. Die chronische Asphyxie drückt sich in verstärkender gemischter Acidose und verstärkter Hypoxie aus. Die chronische Asphyxie unterhält dann ihrerseits das Bestehenbleiben der primären Asphyxie in Form eines Circulus vitiosus. Sie wirkt auch weiter verstärkend auf die eingeleiteten Folgeveränderungen der primären Asphyxie ein. Kommt es nicht nach der Geburt, möglichst vor der Ausbildung irreversibler morphologischer Gewebsveränderungen, zu einer Unterbrechung des pathogenetisch ungünstigen Circulus vitiosus, so nimmt das Membransyndrom, nach der Erschöpfung sämtlicher Reserven, einen letalen Ausgang. Der Tod erfolgt dann als Folge einer zunehmenden Hemmung der Stoffwechselvorgänge (Enzymblockade).

Der Ausgang des klinischen Membransyndroms ist abhängig davon, inwieweit eine Kompensation bzw. eine Durchbrechung des Circulus vitiosus von Seiten des RDS-Kindes möglich ist.

Die Durchbrechung des Circulus vitiosus kann einmal durch eine weitgehend eigenständige Kompensation der pathogenetisch wirksamen Vorgänge beim RDS von Seiten des Kindes erfolgen. Früh- und Neugeborene suchen durch

verstärkte Atemanstrengungen mittels Tachy- und Dyspnoe einen Ausgleich der ungünstigen Stoffwechselsituation herbeizuführen. Gelingt dies, so überleben die Früh- und Neugeborenen. Kommt es jedoch zu einem Versagen bzw. zu einer Erschöpfung der Kompensationsmechanismen der RDS-Kinder, dann nimmt das Syndrom einen letalen Ausgang unter dem Bild der sich stetig verstärkenden Asphyxie.

Heute ist es andererseits möglich, den deletären Circulus vitiosus durch möglichst früh einsetzende Therapie mit Pufferlösungen (Natrium-Bikarbonat und THAM) in Kombination mit einer Sauerstoffbeatmung der betroffenen Früh- und Neugeborenen zu unterbrechen und einen Ausgleich bzw. eine Normalisierung der Verhältnisse herbeizuführen.

2.) Oberflächenspannung und Membransyndrom

In den vorstehenden Ausführungen wurde schon angedeutet, daß eine wahrscheinlich enge Beziehung zwischen der bei den RDS-Kindern gefundenen erhöhten alveolären Oberflächenspannung, infolge eines Defizits an oberflächenaktiver Substanz, und dem Verlauf des Membransyndroms besteht (CHU et al.1965 und 1967, KEUTH 1965 und 1968 a, PATTLE 1958, 1961 und 1962, AVERY u. MEAD 1959, CLEMENTS 1957 und 1958, GRUENWALD 1960 und 1966 u.a.).

Auf diese Problematik soll an dieser Stelle näher eingegangen werden. PATTLE 1958, 1961 und 1962, AVERY u. MEAD 1959, CLEMENTS et al.1958 u.a. postulierten, daß eine oberflächenaktive Substanz, die auch als Antiatelektasefaktor bezeichnet wurde (WEISSER 1961 und 1963), unter normalen Bedingungen postpartal in dem Flüssigkeitsfilm, der die Alveolen nach der Entfaltung überzieht, enthalten sei, und daß dieser Faktor eine weitgehende Stabilität des entfalteten Lungengewebes gewähr-

leistet.

Das Vorhandensein eines solchen Faktors, einem hochmolekularen Lipoprotein, konnte in Lungenextrakten von Neu- und Frühgeborenen und Feten nachgewiesen werden. Bei Feten wird dieser Faktor von der 24. Gestationswoche an gebildet (CLEMENTS 1957, PATTLE 1958 und 1961, ADAMS et al. 1965).

Die Untersuchung von Lungenextrakten von RDS-Kindern mit gesichertem pathologisch-anatomischen Membransyndrom (PATTLE 1958 und 1961, AVERY u. MEAD 1959, CLEMENTS 1957, GRUENWALD 1960) ergab bei diesen Kindern eine wesentlich höhere Oberflächenspannung als bei Kindern ohne RDS.

Die erhöhte Oberflächenspannung ist auf ein Defizit der oberflächenaktiven Substanz zurückzuführen. Sie kann verursacht sein durch ein primäres Fehlen der Substanz (AVERY u. MEAD 1959), durch eine Hemmung der Sekretion dieser Substanz aus den glandulären Elementen der Alveolarepithelzellen (MACKLIN 1954, CLEMENTS et al. 1958), durch eine Hemmung der Substanz infolge Asphyxiewirkung (KEUTH 1965), durch eine Hemmung der Bildung der Substanz infolge Acidose (GLUCK et al. 1966) und durch eine Hemmung der Substanz als Folge einer Komplexbildung mit anderen Substanzen (KEUTH 1968 a).

Nach der heutigen Auffassung ist zu erwarten, daß die Hemmung der oberflächenaktiven Substanz infolge Komplexbildung mit dem bei der Exsudation vermehrt ausgetretenen Plasmafibrinogen zustandekommt und somit unterstützend in den pathogenetischen Circulus vitiosus des RDS eingreift (KEUTH 1968 a). Entscheidend ist dabei nicht unbedingt ein Defizit an oberflächenaktiver Substanz, sondern die relativ schnelle Unterschreitung des kritischen unteren Normgrenzwertes bei den RDS-Kindern (GRUENWALD 1966, GLUCK et al. 1967).

Die Auffassung, daß die fehlende Oberflächenaktivität

lediglich als ein Teilfaktor in der RDS-Genese anzusehen sei, äußerten schon AVERY u. MEAD 1959, im Gegensatz zu anderen Autoren, die darin den pathogenetisch wesentlichen und auslösenden Faktor des RDS sahen.

3.) Fibrinolytische Aktivität und Membransyndrom

Von LIEBERMAN 1959 wurde ein weiterer interessanter Faktor, der wahrscheinlich in die Pathogenese fördernd mit eingreift, zur Diskussion gestellt. Er entwickelte, basierend auf experimentelle Untersuchungen, die Theorie, daß die entscheidende auslösende Ursache des Membransyndroms in einem Defekt des fibrinolytischen Fermentsystems bzw. dessen Aktivität im kindlichen Lungengewebe in Verbindung mit einer gleichzeitigen pathologischen Steigerung der Permeabilität beim RDS zu suchen sei.

Die vierte Phase der Blutgerinnung, das fibrinolytische Fermentsystem, hat sich als sehr komplex erwiesen. Es besteht aus einer Reihe von Faktoren, Inhibitoren und Aktivatoren (SCHNEIDER 1960, MARKARIAN et al. 1967 b). Die entscheidenden Faktoren sind das Profibrinolysin (Plasminogen), das Antifibrinolysin (Antiplasmin) und das Fibrinolysin (Plasmin). Mit einer Vielzahl von Aktivatoren und Inhibitoren sorgen sie für eine stetige Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Fibrinolyse und Fibrinbildung. Das Gleichgewicht dieses Systems kann jedoch sehr schnell durch verschiedene Faktoren (z.B. Asphyxie im Sinne der Acidose und Hypoxie) gestört werden (SCHNEIDER 1960). Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Untersuchungen an Früh- und Neugeborenen mit und ohne RDS (LIEBERMAN 1959 und 1961, LIEBERMAN u. KELLOG 1960, AMBRUS et al. 1961 und 1963, SAMARTIS et al. 1960, MARKARIAN et al. 1967 b u.a.) haben ergeben, daß bei Kindern ohne RDS in der überwiegenden Zahl der Fälle eine ungestörte fibrinolyti-

sche Fermentaktivität vorliegt. Tritt jedoch ein klinisches Membransyndrom auf, so ist, je nach dem Schweregrad und dem Verlauf des RDS, ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Defizit des fibrinolytischen Gewebspotentials im Lungengewebe dieser Kinder nachweisbar. Es konnte gezeigt werden, daß nicht primär Fermentaktivatoren fehlen, sondern daß ein normalerweise nicht vorhandener Inhibitor des Profibrinolysins oder aber seiner Aktivatoren auftritt. Aber auch das Vorhandensein von verschiedenen anders angreifenden Inhibitoren ist beim RDS nachgewiesen worden (LIEBERMAN u. KELLOG 1960, LIEBERMAN 1961 u.a.).

Das Profibrinolysin (Plasminogen) ist ein Bestandteil der β-Globulinfraktion der Serumproteine (ROBBINS 1965).

Wie schon oben ausgeführt wurde, ist das Vorhandensein einer veränderten fibrinolytischen Aktivität beim RDS wahrscheinlich auf eine Komplexbildung zwischen dem Plasmafibrinogen und der oberflächenaktiven Substanz nach der Exsudation zurückzuführen, und wird durch die Permeabilitätsstörung, die im Gefolge pulmonaler Perfusionsstörung auftritt, begünstigt. Wie schon darauf hingewiesen wurde, ist das Profibrinolysin, die Vorstufe des Fibrinolysins, ein Bestandteil der β-Globulinfraktion und wird als solcher zusammen mit dem Plasmafibrinogen in die Alveolen während des Exsudationsprozesses ausgeschieden. Es wird in die Komplexbildung mit eingeschlossen, so daß ein normaler Ablauf der Fibrinolyse schon deshalb nicht gewährleistet erscheint.

Genauso wie der oberflächenaktiven Substanz, kann der veränderten fibrinolytischen Aktivität bei der RDS-Entstehung nur die Rolle eines unterstützenden Teilfaktors zuerkannt werden. Als alleinige Ursache des Membransyndroms können die Veränderungen im Ablauf der Fibrinolyse bei den RDS-Kindern nicht angesehen werden.

4.) Überholte Theorien der RDS - Genese

Am Beginn der Diskussion über die Aetiologie und Pathogenese des Membransyndroms standen Theorien, die davon ausgingen, daß das Membransyndrom durch die Einwirkung exogener Faktoren ausgelöst und unterhalten würde. Die Diskussion über die Art der RDS-Genese kann als überholt und abgeschlossen angesehen werden, obwohl auch in neuerer Zeit noch immer vereinzelte Autoren eine solche Entstehung in Erwägung ziehen.

Von allen früheren Untersuchern war zunächst die von HOCHHEIM 1903 entwickelte Aspirationstheorie in den Vordergrund der Betrachtung gestellt worden (JOHNSON u. MEYER 1925, FABER u. SWEET 1931, FABER u. WILSON 1932, DICK u. PUND 1949, AHVENAINEN 1948, TRAN DIN DE u. ANDERSON 1953, SNYDER 1958 u.a.).

Das hyaline Membransyndrom wurde infolge von Aspiration von Fruchwasserbestandteilen in Verbindung mit einer Irritation des Lungengewebes und anschließender hyaliner Umwandlung der aspirierten Fruchtwasserbestandteile (Epidermiszellen, Vernix caseosa u.ä.) in die typischen morphologischen Gewebsveränderungen beim RDS entstanden angesehen.

Die in Abwandlung bzw. in Verbindung mit dieser Theorie aufgestellten Modifikationen sahen die pathologisch-anatomischen Gewebsveränderungen an 1.) als eine als Folge eines durch Anoxie mit nachfolgender hyaliner Umwandlung entstandenen Unterganges des Alveolar- und Bronchialepithels im Lungengewebe der Früh- und Neugeborenen (TREGILLUS 1951, BARTER 1962, BARTER u. MADDISON 1960) und 2.) als Folge eines gestörten Sekretionsvorganges aus den Epithelzellen der Alveolen, Alveolargänge und Endbronchien ausgelöste Lungengewebsveränderung (LYNCH u. MELLOR 1955).

Die eleganteste Beweisführung gegen die exogene Genese des Membransyndroms gelang PIPER u. KLEPPE 1958. Sie

fanden bei der histologischen Untersuchung des Lungengewebes eines an einem RDS verstorbenen Kindes ein deutlich ausgebildetes Membransyndrom nicht nur in dem Lungengewebe, das Anschluß an das Bronchialsystem hatte, sondern auch im Gewebe einer Nebenlunge, die keine Verbindung zum Bronchialsystem hatte.

Auch Hyperoxie als Ursache des Membransyndroms, nach Anwendung hochkonzentrierten Sauerstoffes bei der Beatmung der Früh- und Neugeborenen mit p.p. Atemschwierigkeiten, wurde vorübergehend diskutiert (TRAN DIN DE u. ANDERSON 1953, BERFENSTAM et al. 1958 a und 1958 b, LAUFE u. STEVENSON 1956 u.a.). Als möglicher Mechanismus für die Auslösung des Membransyndroms durch Hyperoxie wurde die Entstehung der Gewebsveränderungen infolge subakuter Sauerstoffvergiftung mittels indirekter Kohlensäurevergiftung (Gesell-Effekt) erörtert (KLOOS u. WULF 1955 und 1956 u.a.). Durch klinische und tierexperimentelle Untersuchungen konnte dies eindeutig widerlegt werden (KEUTH 1959 und 1962).

Lange Zeit stand die beim Membransyndrom immer nachweisbare Hyperkapnie im Mittelpunkt der Diskussion über die RDS-Genese (MEESSEN 1947, KLOOS u. WULF 1957 und 1962, KEUTH 1962 u.a.). Tatsächlich läßt sich tierexperimentell sowohl durch exogene Hyperkapnie (KLOOS u. WULF 1957 und 1962, WULF 1957, KEUTH 1962 u.a.), wie auch durch endogene Hyperkapnie (KEUTH 1962) pathophysiologisch und pathologisch-anatomisch ein Membransyndrom sehr exakt reproduzieren. Wie sich aber gezeigt hat, ergeben sich jedoch Unterschiede im weiteren Verlauf des Hyperkapniemembransyndroms im Gegensatz zum echten Asphyxiemembransyndrom (NIEMÖLLER u. SCHÄFER 1962, KEUTH 1965).

Nach der heutigen Vorstellung von der Pathogenese des Membransyndroms muß festgehalten werden, daß die Hyperkapnie nicht als Hauptfaktor in der RDS-Pathogenese anzusehen ist. Sie muß aber im Verlauf des pathogenetischen

Circulus vitiosus als unterstützender Teilfaktor berücksichtigt werden.

Es steht heute fest, daß das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen durch eine intrauterin und oder intrapartal entstandene latente primäre Asphyxie ausgelöst wird und durch eine progredient chronisch werdende sekundäre Asphyxie unterhalten wird (KEUTH 1965, 1967 a und 1968 a, KEUTH u. EISELE 1966, CHU et al. 1965 und 1967, COHEN et al. 1960, CROSSE 1957 u.a.).

Auch der tierexperimentelle Nachweis der Asphyxiegenese des Membransyndroms gelang in neuerer Zeit (REYNOLD et al. 1965).

V. Therapie

Unter der Vielzahl von therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen und Versuchen, die beim klinischen Membransyndrom bisher zur Anwendung gekommen sind, hat sich bis heute als einzig wirkungsvolle, unübertroffene und als fast optimal anzusehende Behandlungsmethode die von USHER 1959, 1961 und 1962 entwickelte Infusion mit Natrium-Bikarbonat-Glucose-Lösung herausgestellt.

Ursprünglich war die Therapie von USHER vorwiegend zur Bekämpfung der Hyperkaliaemie und nur sekundär zu der Beeinflussung der Acidose beim RDS eingeführt worden. Doch schon bald wurde der eigentlich entscheidende Angriffspunkt, die Acidose, erkannt (USHER 1961).

Als fast optimal kann diese Therapieform deshalb bezeichnet werden, weil es, wie schon USHER 1961 und 1963 nachweisen konnte, tatsächlich unter dieser Therapie zu einer bemerkenswerten Senkung der RDS-Mortalität kommt.

USHER sah eine Senkung der Mortalität bei den behandelten RDS-Kindern in der Gruppe über 1000 g von 45 % auf 25 % und bei RDS-Kindern unter 1000 g von 95 % auf 60 %. In einer zweiten statistischen Untersuchung (strenger 1 : 1 Versuch) ließ sich die Wirksamkeit der Puffertherapie, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß und Umfang wie 1961, so doch statistisch eindeutig belegen (USHER 1963).

Die gute Wirksamkeit der Puffertherapie ist verständlich, weil sie an bzw. in das pathogenetische Prinzip des RDS, den Asphyxie-Circulus-vitiosus, eingreift. Die Zufuhr des Natrium-Bikarbonat-Puffers mindert und/oder verhindert die klinisch beim RDS so bedeutsame protrahierte gemischte Acidose und unterbricht so den beim RDS wirksamen Circulus vitiosus (KEUTH

1962, 1965 und 1967 b).

Die günstigen therapeutischen Erfolge konnten auch von vielen anderen Autoren klinisch (KEARDON 1959, KEUTH 1962, 1965, 1967 b, 1968 b und 1969, KEUTH u. ADELHAUER 1965, HUTCHISON et al. 1962, GAMP u. KOLLER 1964 u.a.) und tierexperimentell (DAWES et al. 1960) bestätigt werden.

Heute ist die Natrium-Bikarbonat-Puffertherapie ein fester Bestandteil der Therapie des RDS geworden.

In Verbindung mit ständigen Verlaufsbeobachtungen des Säure-Basen-Haushaltes finden heute, in leichter Abwandlung in der von USHER 1959 angewandten Dosierung, die von KEUTH angegebenen Dosierungsrichtlinien für die Puffertherapie Anwendung. Sie seien hier nur kurz skizziert. Wir verweisen hier auf die ausführlichen Darstellungen bei KEUTH 1965, 1967 b, 1968 b und 1969.

Eingeleitet wird die Puffertherapie zunächst in Form einer möglichst frühzeitigen postpartalen i.v. Injektion bzw. Schnellinfusion von (neg base excess x kg KG x 0.5) ml einer 8.4 % Natriumbikarbonatlösung. Die Injektion soll deshalb möglichst frühzeitig p.p. erfolgen, um den günstigen vasculären Soforteffekt der Lösung auszunutzen. Er macht sich in einer schnell einsetzenden Verbesserung der gestörten Lungendurchblutung bemerkbar (KEUTH 1969).

Anschließend an die i.v. Injektion wird dann i.v. eine Dauertropfinfusion mit einer Lösungskombination von 10 % Glucoselösung mit entsprechenden Anteilen 8.4.% Natrium-Bikarbonat-Lösung eingeleitet. Infundiert werden von diesem Lösungsgemisch etwa 70 ml/kg kG / 24 Std. unter ständiger Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutgaswerte (KEUTH 1967 b und 1968 b).

Die Erfolge, die mit dieser Therapieform erreicht werden können, wenn sie richtig angewandt wird, sind

eklatant (KEUTH 1967 b und 1969).

Schon kurzzeitig nach der Injektion der Pufferlösung kommt es zu einer deutlichen Verbesserung des Säure-Basen-Haushaltes: Es kommt je nach dem Schweregrad des vorliegenden RDS, zu einem mehr oder weniger schnellen Anstieg der erniedrigten pH-Werte (als Ausdruck des Ausgleiches der gemischten betont metabolischen Acidose), zu einem steilen Anstieg des arteriellen pO_2-Wertes und zu einem deutlichen Abfall des arteriellen pCO_2-Wertes (beides als Ausdruck der verbesserten pulmonalen Perfusion KEUTH u. WAIBLINGER 1969) und zu einem markanten Ausgleich des stark verminderten base excess.

Auch im klinischen Verlauf des typischen RDS-Falles tritt eine günstige Wendung ein. Die Atemsituation verbessert sich zunehmend. Eine vorhandene Cyanose verringert sich stetig. Es kommt zu einer deutlichen Steigerung des kindlichen Tonus.

KEUTH 1967 b konnte in einem Überblick über seine Erfahrungen mit dieser Therapieform in einem Zeitpunkt von fünf Jahren die ausgesprochen gute Wirksamkeit der Puffertherapie demonstrieren. Er konnte nachweisen, daß es zu einer Letalitätssenkung in allen Gewichtsgruppen der Früh- und Neugeborenen kam.

Insgesamt lag die Letalität bei konservativer Therapie bei etwa 75 %, unter der Puffertherapie jedoch nur bei 32.6 %. Auch bei einem erweiterten Krankengut, das leichteste und Frühfälle des Membransyndroms in die Therapie mit einbezog, kam es zu einer deutlichen Senkung der Letalität. Hier lag die Letalität bei konservativer Therapie bei 50 % und unter der Puffertherapie bei 23.1 %.

Als Ergänzung zur Bikarbonat-Puffertherapie hat die Behandlung des RDS mit sog. Tris-Pufferlösungen (THAM = Trishydroxymethylaminomethan) in die Klinik

Eingang gefunden (KAPLAN et al. 1962, SUTHERLAND et al. 1962, CORNELISSEN et al. 1963, GUPTA et al. 1965 und 1967, JARRE et al. 1965, HUTCHISON et al. 1964, TROELSTRA et al. 1964 u.a.). Die Vorteile dieses Puffers liegen ebenfalls in einem Soforteffekt, ferner in einer günstigen Wirkung auf die metabolischen Veränderungen im extra- und intrazellulären Raum auf Grund der guten Diffusionsfähigkeit der Substanz, und in der schnellen Anregung der Nierenfunktion im Sinne einer verstärkten und schneller einsetzenden Diurese. Wegen der schnellen Veränderung der Elektrolytwerte (Neigung zu Hypokaliaemien) und der Gefahr der Auslösung von Gewebsnekrosen ist eine kritiklose Anwendung dieser Pufferlösung als nicht ungefährlich anzusehen. Es konnten jedoch bei richtiger Anwendung, sowohl mit THAM allein, als auch in Kombination mit Bikarbonatlösungen gute Erfolge beim RDS erzielt werden (GUPTA et al. 1966 und 1967).

Trotz der Erfolge mit der Puffertherapie beim klinischen Membransyndrom konnten doch keine absoluten Erfolge erzielt werden. Dies ist darauf zurückzuführen, daß einige Faktoren, die bei der Pathogenese des RDS eine wichtige Rolle spielen (z.B. sehr frühzeitige intrauterine Asphyxierung des Feten, starke Unreife u.a.) nur schwer beeinflußbar sind.

In neuerer Zeit haben sich interessante Ergänzungen zur Puffertherapie ergeben.

Unter der Vorstellung, die pathogenetisch beim Membransyndrom wichtige pulmonale Perfusions-(Mikrozirkulations)-störung zu beheben, waren von CHU et al. 1965 und 1967 möglichst lungennahe Infusionen (mittels Katheter) von Acetylcholin getestet worden. Unter der Infusion kam es zu deutlich günstigeren RDS-Verläufen.

Auch eine größere Zahl gleichsinnig wirkender Pharmaka kam klinisch zu Anwendung. Die Erfolge mit ihnen beim RDS waren umstritten und vieldeutig (siehe KEUTH u. KÖHLER 1963).

KEUTH u. KÖHLER 1968 testeten als weitere Substanz Complamin i.v. injiziert. Von dieser Substanz ist bekannt, daß sie einen ausgesprochen vasculären Angriffspunkt hat und zu einer deutlich verbesserten Gewebsdurchblutung führt. Sie fanden bei Früh- und Neugeborenen mit RDS einen deutlich günstigeren Verlauf des klinischen Membransyndroms nach der i.v. Injektion von Complamin. Die Säure-Basen-Werte waren 1 - 2 Std. nach der Injektion deutlich günstiger, besonders dann, wenn die p.p. Ausgangssituation sehr schlecht war. Es kam zu einer deutlichen Verminderung des pCO_2-Wertes und zu sehr günstigen Veränderungen des base excess Wertes. Auch der klinische Verlauf des RDS war deutlich besser. Neuerdings liegen auch direkte Messungen in der Aorta vor. Nach Complamininjektion kommt es im Aortenblut zu einem deutlichen pCO_2-Abfall und pO_2-Anstieg (KEUTH u. RAZEGHI 1969).

Als wichtige unterstützende Therapie ist die Beatmung der RDS-Kinder mit Sauerstoff hervorzuheben. Dabei soll es aber nicht zu einer kritiklosen Anwendung des Sauerstoffes kommen. Sauerstoff soll möglichst niedrig und kurzzeitig verabreicht werden, aber in Abhängigkeit vom Schweregrad des RDS, auch so hoch wie es die Situation erfordert, über das sonst allgemein einzuhaltende Limit von 40 Vol % hinausgehen. Der Sauerstoff soll so lange kombiniert mit der Pufftherapie zugeführt werden, bis die Cyanose verschwindet. Die Pufftherapie muß nach dem Absetzen des Sauerstoffes beibehalten werden.

Die gefährdeten Früh- und Neugeborenen müssen in einen Inkubator gebracht werden, um möglichst günstige Umweltbedingungen zu schaffen und sie besser überwachen zu können.

Abhängig vom jeweils vorliegenden klinischen Zustand der betroffenen Früh- und Neugeborenen, sind weitere therapeutische Maßnahmen erforderlich:

Bei starker Neigung zu Hypo- und Apnoen werden Analeptika (Micoren) gegeben, bei Infektionsgefahr Antibiotika, bei starken Blutungstendenzen Haemostyptika.

Nach Geburten, die von großen Blutverlusten begleitet waren bzw. bei denen es p.p. zum Auftreten eines unter dem Bild eines Schockzustandes maskiert auftretenden klinischen Membransyndroms kommt (HAUPT 1963 und 1964), sollte eine Zufuhr von Plasma oder Plasmaersatzlösungen (Rheomakrodex^{R}) in entsprechender Menge kombiniert mit Pufferlösungen verabreicht werden (EWERBECK 1967, GAMP u. KOLLER 1964, HELLWIG 1967).

Um frühzeitige Veränderungen der Atemsituation beim RDS-Kind erkennen zu können, erscheint die Anwendung eines Atemmonitors sinnvoll (KEUTH 1967 b). Fraglich ist dagegen bisher der Erfolg einer assistierten oder kontrollierten Sauerstoffüberdruckbeatmung.

Da eine ausführliche Darstellung der bis jetzt angewendeten sehr vielfältigen und sehr divergierenden Therapie- und Prophylaxeversuche beim RDS den Rahmen dieser Übersicht überschreiten würde, verweisen wir auf die ausführliche Darstellung bei KEUTH 1965, 1967 b, 1968 b, 1969 und 1970, KEUTH u. KÖHLER 1968.

VI. Prophylaxe des Membransyndroms

Zur möglichst frühzeitigen Erkennung eines klinischen Membransyndroms ist es erforderlich, daß eine exakte Geburtsanamnese, die Aufschluß gibt über mögliche zur Asphyxie führende intrauterine und/oder intrapartale Komplikationen, erhoben wird;
die postpartale Bestimmung der Apgar-Note und des Nachgeburt-Kind-Indexes durchgeführt wird;
intra- und postpartale Verlaufsbeobachtungen des Säure-Basen-Haushaltes und der Blutgaswerte der gefährdeten Früh- und Neugeborenen zwecks frühzeitiger Asphyxieerkennung vorgenommen werden und falls sich Anzeichen für eine latente Asphyxie ergeben, die Puffertherapie möglichst frühzeitig eingesetzt wird.

C. Experimentelle Untersuchungen

I. Experimentelle Untersuchung (I.Teil) zur Wirksamkeit eines erhöhten Gesamteiweißspiegels beim tierexperimentellen Membransyndrom

1.) Problemstellung

Die Vielseitigkeit der aetiologischen Problematik und der pathologisch-anatomischen Symptomatik des idiopathischen Atemnotsyndroms (RDS) der Frühgeborenen führte zu den unterschiedlichsten prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen, die sich teilweise empirisch aus den klinischen Befunden und Erfahrungen mit dem RDS herleiteten.

Von COOKE wurde 1960 nach einer vergleichenden Untersuchung von 61 Frühgeborenen die Vermutung geäußert, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des RDS und der Höhe des Serumeiweißspiegels der erkrankten Kinder bestehe und daß ferner aus dem Verhältnis von Gesamteiweißwert und Geburtsgewicht der Frühgeborenen eine ungefähre Prognose bezüglich des Ausganges des RDS möglich sei. Er sah nach möglichst sofortiger postpartaler, spätestens aber innerhalb der ersten zwei Lebensstunden erfolgter, intravenöser Zufuhr einer hochprozentigen Eiweißlösung (25 % Humanalbuminlösung) über die Nabelvene eine deutliche Senkung der Mortalität und, wenn sie an anderen interkurenten Erkrankungen verstarben, ein völliges Fehlen von pathologisch-anatomischen Anzeichen eines Membransyndroms in einer, 18 behandelte Frühgeborene umfassenden Gruppe, im Gegensatz zu einer gleich großen unbehandelten Gruppe. Diese wurde lediglich, je nach Maßgabe der klinischen Symptomatik, der sonst üblichen Frühgeborenenbehandlung unterworfen.

Obwohl das p.p. Verhalten des Gesamteiweißwertes (G.E.W.) in allen untersuchten Gruppen durch den typischen, nach

der Geburt eintretenden Abfall gekennzeichnet war, so schienen sich die prophylaktisch mit Eiweißlösung vorbehandelten Frühgeborenen in einer besseren Ausgangssituation zu befinden und die Komplikationen der postpartalen Phase besser zu überstehen. Die Erklärung für seine Befunde sieht er in der nach Proteinzufuhr erfolgten Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes (KOD) der Serumeiweißkörper. Dadurch werde der Transsudation von Proteinkörpern aus dem peripheren Gefäßbett ins Interstitium, die als die Vorstufe der Oedem- und Membranbildung angesehen wird, entgegengewirkt. Der Autor ist sich dabei bewußt, daß der Erfolg seiner prophylaktischen Maßnahme von der Schwere der das Syndrom bedingenden Faktoren abhängig ist.

Obwohl von FRAILLON u. KITCHEN 1962 die von COOKE 1960 gemachten therapeutisch interessanten Befunde zum Gegenstand einer klinischen Nachuntersuchung an einem größeren Kollektiv von 54 behandelten und 119 unbehandelten Frühgeborenen gemacht wurden und sie klinisch keinen der COOKEschen Befunde sicher bestätigen konnten, so schien es uns trotzdem von Interesse, das Problem nochmals aufzugreifen und zum Gegenstand einer tierexperimentellen Untersuchung zu machen.

Im tierexperimentellen Membransyndrom (Hyperkapnieversuch nach KLOOS et al. 1957) sollte untersucht werden, ob sich durch Anhebung des Gesamteiweißspiegels im Serum der Versuchstiere ein Einfluß auf den Verlauf des RDS bzw. auf die Entwicklung der makroskopischen und mikroskopischen Lungengewebsveränderungen ergeben würde.

2.) Methodik und Ergebnisse

Die experimentellen Untersuchungen führten wir in Anlehnung an die schon von KEUTH 1962 angewandte Methodik durch.

a.) Gasgemisch und Versuchsanordnung

Zur Auslösung eines Membransyndroms bei den Versuchstieren wählten wir, wie KLÜH, ein Kohlensäure/Sauerstoffgasgemisch (Zusammensetzung: 12 % CO_2 und 88 % O_2). Dies führt nach KLÜH et al. 1957 mit großer Sicherheit bei den verschiedensten Tierarten, in vergleichbaren Zeiträumen, wie klinisch beim RDS, zu einem typischen Membransyndrom mit allen seinen pathologisch-anatomischen und pathophysiologischen Veränderungen. Da es über eine Erhöhung der CO_2-Spannung im Blut und Gewebe wirksam ist, wird es als Hyperkapnie-Membransyndrom bezeichnet.

Das verwendete Gasgemisch wird aus großen Gasbomben, in denen sich 12 % CO_2 und 88 % O_2 fertig abgefüllt befand, entnommen und über ein Schlauchsystem, das in direkter Verbindung mit der Versuchskammer steht, zugeführt. Über ein angeschlossenes Manometer und Volumeter konnten Druck und Durchflußmenge kontrolliert und reguliert werden. Während des Versuches waren die Versuchstiere dem Gasgemisch ständig ausgesetzt. Die Gaszufuhr wurde während des laufenden Versuches nicht unterbrochen. Die durchfließende Gasgemischmenge wurde mittels eines Volumeters ständig auf eine einfließende Gasmenge von 4 - 5 Liter/min. reguliert. Vor dem Beginn eines jeden Versuchs wurde die Versuchskammer zunächst kräftig mit dem Gasgemisch etwa 30 Minuten durchblasen, bevor die Versuchstiere in die Versuchskammer eingesetzt wurden, um eine völlig reine CO_2/O_2-Atmosphäre herzustellen. Gasanalytische Untersuchungen des Gemisches in der Kammer wurden während des Versuches nicht durchgeführt.

Wir bedienten uns bei der Durchführung unserer Versuche einer Kammer, die aus einem großen rechteckigen Glasgefäß bestand, das einen Inhalt von 15 Litern hatte. Der Boden dieses Gefäßes wurde mit einer Sandschicht bedeckt, um den Kot der Versuchstiere aufzusaugen. Dicht verschlossen wurde die Versuchskammer durch

einen dicken Holzdeckel, in den im Umfang der lichten Weite, entsprechend der Wandstärke des Glasgefäßes, eine tiefe Einkerbung eingelassen war. Die Nahtstelle zwischen Versuchsgefäß und verschließendem Deckel wurde zusätzlich mit Vaseline abgedichtet, um so einen übermäßigen Abstrom des einströmenden Gasgemisches zu verhindern. Das Gasgemisch wurde über ein Schlauchsystem, das mittels einer Bohrung, die ihrerseits durch einen Gummistopfen abgedichtet war, durch den der zuführende Schlauch hindurchgeleitet wurde, in die Versuchskammer eingeleitet. Durch eine zweite im Deckel befindliche Bohrung, die in der gleichen Art verschlossen war, wurde ein zweites Schlauchsystem herausgeleitet, um das verbrauchte Gasgemisch abzuleiten.

b.) Versuchstiere

Als Versuchstiere verwendeten wir neugeborene Meerschweinchen. Aus der Literatur ist bekannt, daß sich bei Meerschweinchen noch am besten und schnellsten die vom frühkindlichen Membransyndrom bekannten makroskopischen und mikroskopischen Gewebsveränderungen reproduzieren lassen (MELSSEN 1947, ZINK 1950, KLOOS et al. 1957, NIEMÖLLER u. SCHÄFER 1962, KEUTH 1962 u.a.).

Wir verwendeten neugeborene Tiere als Versuchstiere, da wir annahmen, daß wir so am ehesten ähnliche physiologische Verhältnisse und pathophysiologische Reaktionsformen, wie bei den Neugeborenen, erwarten konnten.

Die zum Versuch herangezogenen neugeborenen Meerschweinchen stammten nicht aus dem gleichen Wurf. Insgesamt verwendeten wir zur Überprüfung der COOKEschen Befunde 41 Meerschweinchen, von denen 28 als Versuchstiere (VT) dienten. Ihnen wurde vor Versuchsbeginn eine Eiweißlösung verabreicht. 13 weitere Meerschweinchen dienten als Kontrolltiere (KT). Nach der Entnahme der Tiere aus dem Stall zum Versuch wurden sie zunächst gewogen.

Die Tiere wurden derart ausgesucht, daß nach Möglichkeit gleichschwere oder annähernd gleichschwere Tiere in eine Versuchsserie kamen. Gleichzeitig wurden die Tiere mit Nummern gekennzeichnet.

c.) Eigenschaften und Dosierung der Testsubstanz: Humanalbumin

Um bei unseren Versuchstieren eine Erhöhung des Gesamteiweißspiegels im Blutserum zu erreichen, verabreichten wir ihnen in Anlehnung an die COOKEsche Untersuchung eine hochprozentige Eiweißlösung. COOKE nahm bei seinen Untersuchungen eine 25 % Humanalbuminlösung. Wir bedienten uns bei unserer Untersuchung einer handelsüblichen 20 % Humanalbuminlösung, die von den Behringwerken AG, Marburg a.d. Lahn hergestellt wird. Aus technischen und auch aus finanziellen Gründen mußten wir von der Verwendung einer homologen Meerschweinchenalbuminlösung bei der Ausführung unserer Versuche absehen. Wie aber aus den Untersuchungen von HUMPHREY 1961 und DIXON u. MAURER 1955 hervorgeht, führt auch die Verwendung von heterologen Eiweißlösungen im Tierversuch zu guten Ergebnissen (Erhöhungen des Eiweißspiegels), Nebenerscheinungen sind selten. Die von uns verwendete 20 % Humanalbuminlösung ist dem Gesamtplasma annähernd isoviskös (die von COOKE verwendete 25 % Humanalbuminlösung ist dem Plasma isoviskös) und hat eine vierfache osmotische Wirksamkeit. Sie führt zu einem Anstieg der Serumalbuminkonzentration, des kolloidosmotischen Druckes und des Plasmavolumens bei gleichzeitigem leichten Abfall des Haematokritwertes. Bei bestehender Verminderung der Albuminkonzentration im Blutserum bzw. Erniedrigung des (G.E.W.) Gesamteiweißwertes kommt es zu einer relativ schnellen Normalisierung der Serumalbuminwerte bzw. der G.E.W. und zu einer Anhebung des kolloidosmotischen Druckes. Verbunden mit der intravenösen Gabe einer solchen Lösung ist ein leichter Blut-

druckanstieg und eine Vergrößerung des Schlagvolumens.

Die Eigenschaften einer solchen Albuminlösung erklären sich aus ihrem chemischen Charakter (WUHRMANN u. WUNDERLEY 1952, EMMERICH 1957). Es handelt sich chemisch um eine amphotere Substanz, die sich sowohl durch ihre Wasserlöslichkeit, als auch durch ihre Lipoidlöslichkeit auszeichnet. Als Sphäroprotein besitzt es im nativen Zustand ein hohes Bindungsvermögen gegenüber den verschiedensten Stoffen (z.B. Pufferung). Beim Albumin überwiegen im Gegensatz zu den Globulinen die hydrophilen Eigenschaften, so daß vornehmlich Substanzen dieses Charakters vom Albumin gebunden werden. Das Albuminmolekül hat annähernd Kugelform und umgibt sich mit einem dichten Wassermantel, der ihm eine besonders hohe Stabilität verleiht. Albuminlösungen führen nur zu geringen Viskositätserhöhungen bei i.v. Verabreichung. Die Albuminkonzentration im Blutserum beeinflußt wesentlich das klinisch-chemische Verhalten der Eiweißkörper. Jede Verminderung der Albuminkonzentration führt zu einer Verminderung der Stabilität des Blutserums. Da der Anteil der Albumine im normalen Serum 55 - 62 % der Proteine im Blutplasma ausmacht, wirken sich Veränderungen dieser Fraktion ganz entscheidend auf den KOD des Gesamtplasmas aus.

COOKE hatte bei seiner Untersuchung den Frühgeborenen in einer einmaligen Gabe prophylaktisch 4 ml/pound einer 25 % Humanalbuminlösung über die Nabelvene verabreicht. Rechnet man diesen Wert auf unser Maßsystem um, so erhalten wir eine Dosierung von 8.83 ml/kg Körpergewicht (KG). Das entspricht einer verabreichten Eiweißmenge von 2.20 g. Mittels dieser Dosis sah er, nach vorheriger Regulierung erhöhter venöser Drucke, einen befriedigenden Anstieg der G.E.W. über 48 Std. FRAILLON u. KITCHEN 1962 verabreichten bei ihrer klinischen Nachuntersuchung den Frühgeborenen ebenfalls

einer 25 %igen Humanalbuminlösung i.v., wobei sie durchschnittlich eine Dosis von 10 ml/kg KG verabfolgten. Dies entspricht einer Eiweißmenge von 2.50 g (ihr niedrigster Wert betrug 8 ml/kg KG (= 2 g Albumin), ihr höchster Wert 12.5 ml/kg KG (= 3.12 g Albumin)).

Auch wir strebten eine i.v. Injektion der Humanalbuminlösung bei unseren Versuchstieren an. Doch stellte sich bei dem Versuch, den neugeborenen Meerschweinchen die Eiweißlösung i.v. zu verabreichen, heraus, daß auf Grund der morphologisch kleinen Verhältnisse mit der i.v. Injektion der Albuminlösung ein relativ großer Unsicherheitsfaktor verbunden war. Durch die leichte Zerreißbarkeit der Gefäße liefen beim Spritzen der Albuminlösung größere Anteile in das paravasculäre Gewebe. Es kam zu größeren Blutungen aus den angestochenen Gefäßen, besonders dann, wenn es darum ging, größere Albuminmengen zu spritzen. Deshalb entschieden wir uns, die Albuminlösung intraperitoneal (i.p.) zu verabreichen. Da sich die 20 %ige Albuminlösung durch eine vierfache osmotische Wirksamkeit gegenüber dem Plasma auszeichnet, wurde die Lösung mit entsprechenden Anteilen Aqua destillata verdünnt, um unliebsame Nebenerscheinungen bei den Versuchstieren nach der Injektion zu vermeiden. Die errechneten Albuminmengen wurden in einer Rekordspritze aufgezogen und mit den entsprechenden Anteilen Aqua dest. gut vermischt und dann unter sterilen Kautelen den Versuchstieren in die Bauchhöhle gespritzt. Die Einstichstelle wurde anschließend mit einem sterilen antibiotischen Wundspray verschlossen.

Nachdem den Versuchstieren die Albuminlösung i.p. gespritzt worden war, wurden sie einer Wartezeit unterworfen. Sie erstreckte sich über 24 Std. bei allen Versuchstieren. Diese lange Wartezeit nach der Injektion für die Versuchstiere ist erforderlich, um eine gute

Resorption der Albuminlösung aus der Bauchhöhle in die Blutbahn zu gewährleisten. Die gute Resorptionsfähigkeit des Peritoneums gegenüber den verschiedensten Lösungen ist bekannt.

Aus tierexperimentellen, wie auch klinischen Untersuchungen (GITLIN u. JANEWAY 1960, MANCINI 1961, OEFF u. KÖNIG 1956, OEFF 1954, DIXON u. MAURER 1955, HUMPHREY 1961, DEICHMILLER u. DIXON 1960) über das Verhalten von i.v. und i.p. gespritzter homologer, wie heterologer Proteinlösung ergibt sich ein typisches Verhalten der gespritzten Eiweißlösung nach der Injektion. Nach GITLIN u. JANEWAY 1960, MANCINI 1961, OEFF u. KÖNIG 1956 kommt es nach der Erhöhung des Eiweißspiegels zu einem asymptotischen Abfall radioaktiv markierter Eiweißkörper aus der Blutbahn in das interstitielle Gewebe. Während des asymptotischen Abfalls werden zwei Phasen durchlaufen. Eine erste schnelle Phase, die gemessen an ihrem Aktivitätsabfall, eine Halbwertzeit der Eiweißkörper bei 3.3 Std. (OEFF u. KÖNIG 1956) - 7.5 Std. (MANCINI 1961) hat, und eine zweite langsame Phase, deren Halbwertzeit 2.5 - 2.8 Tage betrug.

Aus diesen Untersuchungen ist weiterhin zu entnehmen, daß die Austauschgeschwindigkeit für i.v. injizierte Proteine durch die Körpermembranen (extra- und intracelluläre Membranen) sowohl aus dem Gefäßsystem, als auch in dieses hinein, generell gleich groß ist. Es ergeben sich jedoch organspezifische Unterschiede, die abhängig sind von der Stoffwechselintensität der Organe. Stoffwechselintensive Organe weisen den höchsten Proteinaustausch auf (OEFF 1954, OEFF u. KÖNIG 1956). Auf Grund dieser Befunde glaubten wir, durch eine 24-stündige Wartezeit eine gute Resorption der gespritzten Albuminlösung aus der Bauchhöhle zu erreichen, um damit eine möglichst große Anhebung des G.E.W. im Blutserum

der Versuchstiere erzielen zu können. HUMPHREY 1961 hatte bei i.p. Injektion von markierten Proteinlösungen seine Versuchstiere einer Wartezeit von 24 - 48 Std. unterworfen. Die Wartezeit sollte außerdem dazu dienen, zu kontrollieren, ob die gespritzte Albuminlösung irgendwelche Nebenreaktionen bei den Versuchstieren auslösen würde.

In einem orientierenden Vorversuch testeten wir zunächst in einer nur sechs Tiere umfassenden Versuchsserie verschiedene Dosierungen.

Zwei Meerschweinchen wurde eine Dosis von 5 ml (20 % Humanalbuminlösung) /kg KG i.p. gespritzt. Dies entspricht einer Menge von 1 g Eiweiß. Zwei weiteren Versuchstieren wurde eine Dosis von 10 ml/kg KG i.p. gespritzt. Dies entspricht einer Eiweißmenge von 2 g. Zwei nicht vorbehandelte Tiere dienten uns als Kontrolltiere. Alle sechs Tiere wurden für 15 Std. in der Versuchskammer dem Gasgemisch ausgesetzt.

Nach Versuchsende ergaben die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen des Lungengewebes kein deutlich unterschiedliches Verhalten zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. Da auch die Albumindosierung, gemessen am G.E.W. zu keinem markanten Anstieg des Bluteiweißspiegels führte (siehe Tab. 1 u. 2), testeten wir eine Dosis von 15 ml (20 % Humanalbuminlösung) /kg KG, dies entspricht einer Menge von 3 g Eiweiß, in einer zweiten 10 Meerschweinchen umfassenden Versuchsserie. Dabei dienten fünf Tiere als Versuchstiere und fünf Tiere als Kontrolltiere. In diesem Versuch erhöhten wir die Versuchsdauer auf 40 Std. Die orientierende makroskopische und mikroskopische Untersuchung nach dem Versuchsende schien uns in Anbetracht der erhöhten Dosierung und der verlängerten Versuchsdauer, bezüglich der Ausprägung der histologischen Gewebsveränderungen, einen Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren

zu ergeben. Auch die Gesamteiweißbestimmung zwischen Versuchs- und Kontrolltieren ergab verbesserte Unterschiede.

Für den weiteren Verlauf unserer Untersuchungen entschieden wir uns für eine Dosis von 15 ml/kg KG.

d.) Versuchsdauer

Aus den Untersuchungen von KEUTH 1962 geht hervor, daß mit steigender Versuchsdauer im Hyperkapnieversuch die typischen Gewebsveränderungen proportional zur Expositionszeit zunehmen und nach spätestens 48 Std. voll ausgebildet sind. Wir wählten deshalb als längste Versuchsdauer 40 Std. Um die Entwicklung des Membransyndroms bei behandelten und unbehandelten Tieren überprüfen zu können, wurden weitere Tierserien, die der Einwirkung des Gasgemisches 10, 20 und 30 Std. ausgesetzt waren, untersucht.

e.) Versuchsverlauf und Versuchsende
(Verhalten der Versuchstiere, Tötungsart, Sektion)

Nach dem Durchlaufen der 24 stündigen Wartezeit wurden die Meerschweinchen in die für den Versuch vorbereitete Kammer eingesetzt. Während der Wartezeit erhielten die Versuchstiere kein Futter. Es wurde ihnen Wasser und Futter angeboten, wenn sie sich in der Versuchskammer befanden. Auch während des laufenden Versuchs fand in regelmäßigen Abständen eine Überprüfung der Versuchsanordnung und der Versuchstiere statt.

Sofort nach dem Einsetzen in die Versuchskammer zeigten die Tiere eine erhöhte Atemfrequenz. Mit zunehmender Versuchsdauer normalisierte sich die Frequenz leicht zu Gunsten einer Atemvertiefung. Bei länger dauernden

Versuchen zeigten die Tiere eine deutlich reduzierte Vitalität. Sie saßen meistens zusammen in einer Ecke der Versuchskammer dicht beieinander. Nahrung und Flüssigkeit nahmen sie dann kaum noch zu sich.

Nach Ablauf eines Versuches wurden die Versuchstiere einzeln aus der Versuchskammer entnommen und mit einer hochkonzentrierten Trapanallösung durch i.p. Injektion getötet. Bis zum Eintritt des Todes wurden die Tiere noch weiter mit dem aus der Versuchskammer ausströmenden Gasgemisch beatmet, um unveränderte Blutgasverhältnisse aufrechtzuerhalten. Der Tod erfolgte immer kurzzeitig nach der Injektion der Trapanallösung. Nach Eintritt des Todes wurden die Versuchstiere sofort seziert.

Sektion: Bei dem in Rückenlage befindlichen Tier wurde das Fell in Höhe der unteren Brustbeinpartie angehoben und weit eingeschnitten und dann zur Seite geklappt, sodann die Bauchdecke in der Mittellinie vom Brustbein bis zum Beckenring längs durchtrennt und durch bogenförmige, der unteren Rippenappertur folgende Einschnitte zur Seite aufgeklappt. Bei allen Tieren wurde kontrolliert, ob die i.p. gespritzte Eiweißlösung resorbiert worden war. Nach Anheben des Brustbeines an seinem unteren Ende, wurde dann das Diaphragma an seinem Ansatz durchtrennt. Nach Durchtrennung der seitlichen Rippen wurde das Brustbein herausgelöst. Das Herz wurde hervorluxiert und mittels einer weitlumigen Kanüle zunächst die rechte Herzkammer und der rechte Vorhof punktiert, danach die linke Herzkammer punktiert, die Kanüle bis in die Aorta vorgeschoben und alles gewinnbare Blut (zur G.d.W.- und pH-Bestimmung) abgezogen. Durch Unterbindung der großen Halsgefäße und der Trachea wurde ein Eindringen von Blut in die Luftwege verhindert und anschließend das Herz-Lungenpaket mög-

lichst hoch abgesetzt. Die gewonnenen Herz-Lungenpraeparate wurden sodann auf das Ausmaß der Splenisationen hin beurteilt. Danach wurden die Lungenflügel möglichst hilusnahe von den großen Bronchien und Gefäßen abgetrennt und das Lungengewicht bestimmt. Anschließend wurden die entnommenen Gewebsteile sofort fixiert.

f.) Körpergewichte und Lungengewichte

Das Körpergewicht der von uns in dieser Tierserie untersuchten neugeborenen Meerschweinchen schwankte zwischen 130 - 330 g. Das mittlere Körpergewicht aller untersuchten Tiere betrug 224.6 g. In der Gruppe der Versuchstiere schwankte das Körpergewicht zwischen 130 - 330 g, woraus sich ein mittleres Körpergewicht der Versuchstiere von 213.5 g errechnete. In der Gruppe der Kontrolltiere, bei denen das Körpergewicht zwischen 150 - 330 g lag, betrug das errechnete mittlere Körpergewicht 248.4 g.

Die für das Membransyndrom typische Lungenvergrößerung findet ihren Niederschlag in den veränderten Lungengewichten bzw. relativen Lungengewichten der untersuchten Tiere. In dieser Versuchsserie schwankte das Lungengewicht aller untersuchten Tiere zwischen 1.35 g und 4.50 g, daraus errechnete sich ein mittleres Lungengewicht für alle untersuchten Tiere von 2.88 g. Unterscheidet man zwischen der Gruppe der Versuchstiere und der der Kontrolltiere, so liegt das mittlere Lungengewicht der Versuchstiere bei 2.60 g und das der Kontrolltiere bei 2.99 g.

Betrachtet man das relative Lungengewicht aller untersuchten Tiere, so findet man eine Schwankung zwischen 1.00 % und 2.64 % bei all diesen Tieren. Daraus errechnet sich ein mittleres relatives Lungengewicht von

1.43 %. Unterscheidet man zwischen Versuchs- und Kontrolltieren, so liegt das mittlere relative Lungengewicht der Versuchstiere bei 1.56 % und das der Kontrolltiere bei 1.31 %.

Die mittleren relativen Lungengewichte aller untersuchten Tiere waren deutlich erhöht. Für das relative Lungengewicht neugeborener Meerschweinchen wurde von KEUTH 1962 ein Wert von 0.75 % ermittelt.

Betrachtet man Versuchs- und Kontrolltiere bezüglich des Verhaltens ihres relativen Lungengewichtes über die gesamte Versuchsdauer von 40 Std., so ergibt sich, daß die Versuchstiere bis zu einer Versuchsdauer von 25 Std. in ihrem relativen Lungengewicht unter dem der Kontrolltiere liegen. Nach dieser Zeit ist das Verhalten etwa gleichsinnig.

g.) Gesamteiweißbestimmung und Elektrophorese

Das zur Bestimmung der Gesamteiweißwerte (G.E.W.) mit anschließender Elektrophorese erforderliche Blut wurde mittels offener Herzpunktion während der Sektion der Tiere am Versuchsende gewonnen.

Die bei den neugeborenen Meerschweinchen maximal gewinnbare Blutmenge war sehr unterschiedlich. Durchschnittlich gelang es, etwa 10 - 15 ml Blut pro Tier zu gewinnen. Uns fiel auf, daß es nach der Blutentnahme zu einer auffällig schnellen Gerinnung des entnommenen Blutes kam, obwohl stets unter möglichst sterilen Bedingungen gearbeitet und immer darauf geachtet wurde, daß jeweils neue Instrumente verwendet wurden und das entnommene Blut nicht in Kontakt mit verletztem Gewebe gebracht wurde.

Die Gesamteiweißbestimmung wurde nach dem BIURET-Ver-

	VT	VT	KT
Dosis	5 ml	10 ml	-
G.E.W. in g%	4.27 (4)	3.99 (2)	3.99 (5)
	4.18 (6)	5.03 (3)	5.13 (1)
Mittelwerte	4.22	4.51	4.56
Differenz d. G.E.W. zw.d. VT		0.29 g%	

Tabelle 1

Zusammenstellung der Gesamteiweißwerte (G.E.W.) in g% von 4 neugeborenen Meerschweinchen, die mit steigenden Humanalbumindosen vorbehandelt wurden und 2 Kontrolltieren. Einwirkungszeit des Gasgemisches 15 Std. (Versuchsdauer). Wiedergegeben werden die Mittelwerte der G.E.W. und die erzielte Steigerung der G.E.W. - siehe Diskussion - Die in Klammern gesetzten Zahlen kennzeichnen die Nummern der untersuchten Tiere.

No. VT	Dosis in ml	G.E.W. in g%	Albumin Vol%	Alpha-Globulin Vol%	Beta-Globulin Vol%	Gamma Globulin Vol%
4	5	4.27	57.1	28.5	5.7	8.7
6	5	4.18	61.0	16.8	16.4	5.7
Mittelwerte		4.22	59.0	22.6	11.0	7.2
2	10	3.99	70.5	7.7	10.2	11.2
3	10	5.03	66.6	22.2	7.3	3.9
Mittelwerte		4.51	68.5	14.9	8.7	7.7
Differenz d.Mittelwerte		0.29	9.5	6.7	2.3	0.5

Tabelle 2

Gegenüberstellung der G.E.W. und der Auswertungsergebnisse der Elektrophorese (Methode nach ANTWEILER) der 4 vorbehandelten Versuchstiere (siehe Tab. 1). Wiedergegeben werden die Mittelwerte und die durchschnittlich erzielte Steigerung innerhalb des G.E.W. und innerhalb der Bluteiweißfraktionen - siehe Diskussion -. Einwirkung des Gasgemisches (Versuchsdauer) 15 Std.

Versuchsdauer	10 Std.		20 Std.		30 Std.		40 Std.	
	VT	KT	VT	KT	VT	KT	VT	KT
G.E.W. in g%	5.06 (39)	3.90 (36)	4.46 (17)	4.56 (22)	4.42 (27)	4.14 (28)	4.75 (7)	3.80 (8)
	5.13 (40)	4.56 (37)	5.03 (18)	4.18 (23)	4.75 (29)	3.92 (34)	4.18 (10)	3.42 (9)
	4.46 (41)		4.46 (19)		5.47 (30)		4.37 (11)	3.99 (12)
	4.56 (42)		4.84 (20)		-- (31)		4.75 (14)	3.42 (13)
			4.46 (21)		5.00 (32)		4.75 (16)	4.94 (15)
			4.48 (24)		-- (33)			
			4.94 (25)		5.30 (35)			
			5.22 (26)					
Mittelwerte	4.80	4.23	4.73	4.37	4.98	4.03	4.56	3.91
Differenzen zw.d. VT u. KT	0.57 g%		0.36 g%		0.95 g%		0.65 g%	
Mittelwerte d. G.E.W. aller VT	4.76 g%		Differenz d. G.E.W. aller VT u. KT		0.63 g%			
Mittelwerte d. G.E.W. aller KT	4.13 g%							

Tabelle 3

Zusammenstellung der Gesamteiweißwerte (G.E.W.) in g% von 33 neugeborenen Meerschweinchen, geordnet nach der Versuchsdauer und nach Versuchstieren (VT) und Kontrolltieren (KT). Es wurden 22 Versuchs- und 11 Kontrolltiere untersucht. Jedem Versuchstier wurde vor Versuchsbeginn eine Dosis von 15 ml (20% Humanalbuminlösung) /kg KG intraperitoneal verabreicht. Blutentnahme (mittels offener Herzpunktion) und die Bestimmung des G.E.W. erfolgten sofort post mortem (Versuchsende). Die in Klammern gesetzten Zahlen kennzeichnen die No. der untersuchten Versuchs- und Kontrolltiere. Gegenüberstellung der Mittelwerte und Gruppendifferenzen der Gesamteiweißwerte.

No.	Versuchsdauer Std.	G.E.W. in g%	Albumin Vol%	Alpha Globulin Vol%	Beta Globulin Vol%	Gamma Globulin Vol%
Versuchstiere (VT)						
41	10	4.46	72.2	11.1	5.6	11.1
42	10	4.56	75.0	13.7	5.8	5.5
17	20	4.46	72.9	15.6	3.5	8.0
18	20	5.03	63.2	22.0	6.0	8.8
20	20	4.84	73.9	13.0	4.4	8.7
21	20	4.46	70.7	12.7	4.7	12.6
24	20	4.84	68.2	13.4	5.0	13.4
27	30	4.42	73.0	7.6	13.4	6.0
7	40	4.75	92.2	5.5	2.3	-
16	40	4.75	50.0	28.0	11.0	11.0
Mittelwerte		4.65	71.3	14.2	6.1	7.2
Kontrolltiere (KT)						
22	20	4.56	68.9	18.6	5.2	7.3
23	20	4.18	71.6	6.7	10.8	10.9
28	30	4.14	63.0	22.2	5.5	8.5
12	40	3.99	60.0	13.0	14.0	13.0
13	40	3.42	65.0	9.0	8.8	16.6
Mittelwerte		4.05	65.7	13.9	8.8	12.2
Differenzen zw.d. Mittelwerten		0.60	5.6	0.3	2.7	4.0

Tabelle 4

Gegenüberstellung der Gesamteiweißwerte (G.E.W.) in g% und der Auswertungsergebnisse der Elektrophorese (Methode nach ANTWEILER) in Vol% von 15 neugeborenen Meerschweinchen (10 Versuchstiere und 5 Kontrolltiere), die mit 15 ml (20% Humanalbuminlösung) /kg KG vor Versuchsbeginn vorbehandelt wurden, geordnet nach der Versuchsdauer. Die Blutentnahme und die Bestimmung der Bluteiweißwerte erfolgte sofort post mortem (Versuchsende).

fahren ausgeführt, die Elektrophorese nach der Methode von ANTWEILER.

Ursprünglich war angestrebt worden, vor dem Versuchsbeginn eine Bestimmung der G.E.W. und der Elektrophorese bei allen Meerschweinchen vorzunehmen, um Ausgangswerte zu erlangen. Nach dem Versuchsende sollte durch erneute Bestimmung beider Werte das Ausmaß der tatsächlich erzielten Erhöhung des G.E.W. und deren Verteilung auf die einzelnen Eiweißfraktionen nach der Zufuhr der 20 % Humanalbuminlösung ermittelt werden.

Dieses Vorhaben war leider nicht zu verwirklichen, da einerseits bei der erforderlichen streng i.v. Blutentnahme durch die äußerst leichte Verletzlichkeit der Gefäße der neugeborenen Tiere zu große Unsicherheitsfaktoren auftraten und andererseits die zur Bestimmung erforderlichen relativ großen Blutmengen einen zu großen Eingriff in die Kreislaufverhältnisse der neugeborenen Meerschweinchen bedeutet hätten.

Wir mußten uns deshalb auf eine vergleichende Gegenüberstellung der nach dem Versuchsende bestimmten G.E.W. und Elektrophoresewerte zwischen den Versuchs- und Kontrolltieren beschränken.

Die ermittelten Veränderungen des Bluteiweißbildes der in einem Vorversuch mit steigenden Albumindosen vorbehandelten Meerschweinchen und unbehandelten Kontrolltiere sind in den Tabellen 1 und 2 wiedergegeben.

Die von uns ermittelten G.E.W. bzw. die erreichte Steigerung dieses Wertes aller vorbehandelten Tiere und der unbehandelten Kontrolltiere sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Aus versuchsbedingten Gründen konnte nur bei 15 Meerschweinchen (10 Versuchs- und 5 Kontrolltiere) eine Bestimmung der Bluteiweißfraktionen (Elektrophorese) durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 4 zusammengestellt

(siehe auch Diskussion).

h.) Blutgasbestimmungen

Am Versuchsende führten wir stichprobenweise pH-Bestimmungen, pCO_2- und Standard-Bikarbonatbestimmungen nach dem Mikroverfahren von ASTRUP et al. 1957 bei einigen Versuchs- und Kontrolltieren durch. Alle von uns ermittelten Werte lagen in den von KEUTH 1962 für Hyperkapnietiere ermittelten Grenzen. Der pH-Wert war deutlich zur sauren Seite hin verschoben, der pCO_2-Wert war deutlich erhöht. (Siehe Adrenoxylversuche, hier erfolgt die Wiedergabe einiger Blutgaswerte als Beispiele für das Verhalten der von uns gemessenen Werte).

i.) Pathomorphologische Befunde
(Makroskopische Veränderungen)

Die von uns bei der Sektion erhobenen pathomorphologischen Befunde lassen sich wie folgt zusammenfassen. Die Inspektion der Bauchhöhle der Meerschweinchen bei der Sektion ergab, daß sich bei allen von uns mit Albuminlösung vorbehandelten Versuchstieren keine größeren Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchhöhle mehr befanden, so daß eine gute Resorption der gespritzten Lösung angenommen werden mußte. Die Bauchorgane waren makroskopisch unauffällig. Bei der Eröffnung des Thorax war der Kollaps der Lungen nicht so ausgedehnt, wie bei normalen Tieren. Die Lungen waren in allen Fällen vergrößert. Die Oberfläche war spiegelnd und glatt. Die Farbe des Lungengewebes war dunkel - violett - rötlich. Uber die Oberfläche der Lungenflügel fanden sich die typischen Splenisationen in diffuser, fleckförmiger Anordnung im Gegensatz zum Membrankind, wo die ganze Lunge homogen splenisiert ist, in sehr variierender Größe

verteilt. Sie konnten punktförmig oder linsen- bis erbsgroß sein, aber auch ganze Lungenlappen oder in Extremfällen ganze Lungenflügel einnehmen. Die typischen Splenisationsherde zeichneten sich durch eine blau-dunkelrote Farbe aus. Größere Splenisationsherde waren leicht unter das Niveau der umgebenden Oberfläche abgesunken. Es fiel uns auf, daß die makroskopisch sichtbaren Gewebsveränderungen vorherrschend in den dorsalen und caudalen Anteilen der Lungenoberfläche anzutreffen waren. Bei den im Versuch gestorbenen Tieren No. 2, 31, 33 konnten wir, analog zum Sektionsbefund der Hembrankinder, feststellen, daß die makroskopischen Gewebsveränderungen wesentlich stärker ausgeprägt waren als bei den übrigen Versuchstieren, die nach dem Versuchsende getötet wurden. Bei den spontan verstorbenen Tieren waren beide Lungenflügel fast total splenisiert. Nur ganz vereinzelt konnten wir gering ausgebildete randständige emphysematische Überblähungen des Lungengewebes feststellen. In mehreren Fällen sahen wir neben den Splenisationsherden subpleurale Haemorrhagien unterschiedlichster Größe, die sich durch ihre intensiv rote Farbe von den Splenisationen deutlich abhoben.

Pleurale und perikardiale Transsudate waren bei unseren Versuchstieren und Kontrolltieren nicht nachweisbar.

k.) Histologische Methodik

Die bei der Sektion entnommenen Gewebsteile wurden alle in 4 % Formalinlösung fixiert. Bei der histologischen Aufarbeitung des entnommenen Lungengewebes bedienten wir uns der von ROMEIS 1948 angegebenen Methodik. Die entnommenen Lungenflügel der Tiere wurden zum Schneiden in Paraffin eingebettet. Es wurden von jedem Lungenflügel eines Tieres fünf bis sechs horizontale Stufenschnitte aus den verschiedensten Höhen des Lungenflügels von

cranial nach caudal mit dem Mikrotom angefertigt. Die Schnittdicke betrug 7 - 10 µ. Insgesamt wurden pro Tier 10 - 12 Einzelschnitte aus beiden Lungenflügeln angefertigt. Wir glaubten so, einen representativen Querschnitt und somit guten Überblick über die eingetretenen Lungengewebsveränderungen eines jeden Tieres zu erhalten.

Alle Schnitte wurden anschließend mit Haematoxylin-Eosin gefärbt und eingebettet. Daran schloß sich die mikroskopische Auswertung der Einzelschnitte an, die in Anlehnung an KEUTH 1962 erfolgte.

1.) Histopathologische Befunde
(Mikroskopische Veränderungen)

Die histologische Untersuchung des entnommenen Lungengewebes ergab durchweg eine weitgehend erhaltene Lungengewebsstruktur bei den von uns untersuchten Meerschweinchen (Versuchs- und Kontrolltiere). In ihr konnten, je nach Schweregrad verschieden, in unterschiedlich starker Ausprägung alle typischen histopathologischen, vom idiopathischen Atemnotsyndrom der Frühgeborenen bekannten, typischen Gewebsveränderungen, auch im Hyperkapnieversuch ausgelöst nachgewiesen werden.

Kongestion und Atelektasen sind die am frühesten auftretenden histologischen Veränderungen.

Die kapilläre Hyperaemie (Kongestion) tritt bei allen Tieren obligat auf, ist stark ausgeprägt und eilt allen anderen Veränderungen zeitlich voraus. Die im interstitiellen Gewebe verlaufenden Kapillaren sind mit leuchtend rot sich anfärbenden Erythrozyten dicht angefüllt und weisen meist einen geschlängelten Verlauf auf. Häufig ragen sie girlandenartig in den Alveolarraum herein. Die Blutfülle der Gefäße setzt sich bis in mittlere, größere und größte Gefäßstämme fort. Im hyperaemisch

gestauten Blut sind immer wieder stellenweise Leukozytenansammlungen nachweisbar.

Die bei allen Versuchstieren angetroffenen Atelektasen sind jedoch in Stärke und Umfang wechselnd. Immer fanden wir zwei deutliche Schwerpunkte ihres Auftretens. Einmal vorwiegend peripher subpleural und basal, in den dorsalen und lateralen Anteilen der Lungenflügel, zum anderen zentral hilusnahe. Sie konnten fleckförmig, diffus und klein sein und zunehmende Tendenz zeigen und zu größeren herdförmigen Atelektasebezirken zusammenfließen. Oft waren größere Atelektasebezirke durch streifige Atelektasestraßen untereinander verbunden. Meistens waren die atelektatischen Umwandlungen der untersuchten Schnitte von geringer bis mittlerer Stärke. Bei stärkerem Befall waren größere Anteile des untersuchten Lungengewebsschnittes oder im Extremfall das gesamte Lungengewebe atelektatisch. Das atelektatische Gewebe zeichnete sich durch eine interstitielle Zellvermehrung aus, die beginnend mit einer Verbreiterung der interalveolären Septen bei zunehmender Tendenz zunächst zur Einengung des Alveolarraumes, im Endeffekt zum Kollaps der Alveolen und Alveolargänge führte.

In weiten Teilen der Atelektasen ist die typische Lungengewebsstruktur nur andeutungsweise erkennbar. Besteht sie jedoch länger, so nimmt das atelektatische Lungengewebe den Charakter eines soliden zellreichen Gewebes an. Durchweg findet man neben den atelektatischen Gewebsbezirken entfaltetes und beatmetes Lungengewebe. Die Kontinuität der Alveolarwände ist meistens erhalten, teilweise aber unterbrochen. Die Alveolarsepten weisen gelegentlich Einrisse und Veränderungen ihres Grundgerüstes auf. Die Alveolargänge und Bronchioli respiratorii sind vielfach unterschiedlich stark emphysematisch überdehnt. Auffällig ist auch eine in vielen Fällen nachweisbare Alveolarzelldesquamation in

den Alveolen und Alveolargängen. Die Zellen liegen dort in unterschiedlicher Dichte verstreut. Deutlich erscheint die Desquamation in den atelektatischen Randbezirken. Neben den abgeschilferten Alveolarepithelien treten mit zunehmender Versuchsdauer polymorphkernige Leukozyten auf. Uns fiel besonders auf, daß bei den Versuchstieren eine auffällig deutliche Vermehrung der eosinophilen Leukozyten auftrat. Sie hoben sich durch ihre intracellulären roten Granula deutlich von den anderen Zellen ab.

Das Oberflächenepithel der Bronchioli respiratorii war in unterschiedlichem Umfang verändert. Deutliche Auf- und Ablösungserscheinungen aus dem Zellverband, die bis zur Nekrose reichen konnten, waren anzutreffen. Die schon erwähnten Überblähungen im Bereich des beatmeten Lungengewebes konnten umschrieben sein, einzelne Alveolargänge oder Bronchioli respiratorii betreffen, oder größere Gewebsbezirke einnehmen.

Die pulmonalen Oedeme traten in sehr unterschiedlicher Stärke auf, sowohl interstitiell, als auch intraalveolär. Intraalveolär füllten sie ganze Alveolen und Alveolargänge teils vollkommen oder partiell aus und waren häufig von Luftblasen durchsetzt. Die interstitiellen Oedeme führten zu einer Gewebsauflockerung. Immer fanden sich die Oedeme in der Nähe von Kapillaren oder kleinen Gefäßen. Eine typische, bevorzugte und immer wiederkehrende Lokalisation in ihrem Auftreten konnten wir nicht feststellen. Die Oedemflüssigkeit war stets homogen, in ihrer Anfärbbarkeit war sie jedoch unterschiedlich. Oft war sie nur sehr schwach rosa, in anderen Fällen wiederum sehr intensiv rot mit Eosin anfärbbar. Dies läßt auf eine unterschiedliche Konzentration der Oedemflüssigkeit schließen. Häufig fanden sich intraalveoläre Oedeme in leicht überblähten Alveolen und Alveolargängen, die Verände-

rungen der Gewebsstruktur erkennen ließen. Auch in atelektatischen Gewebsbezirken war Oedemflüssigkeit eingeschlossen, meist in den noch angedeutet erkennbaren Alveolarräumen. Häufig fanden sich die Oedeme in der Nähe von Atelektasen im angrenzenden deutlich zum Kollaps neigenden Lungengewebe. Häufiger beobachteten wir auch ein Nebeneinander von Oedemen und Membranen. Immer waren die Oedeme und Membranen voneinander abgrenzbar. Ein stufenloser Übergang der pulmonalen hyalinen Membranen in die Oedeme bestand nur scheinbar, immer waren sie voneinander abgrenzbar.

Die für das Syndrom namengebenden Membranen (Abb. 1 a und 1 b) erscheinen erst nach Anlauf einer gewissen Versuchszeit. Als Vorstadien der Membranbildung sind Verquellungserscheinungen unter dem Alveolarepithel in vereinzelten Fällen nachweisbar. In ihrer typischen Erscheinungsform finden sich die Membranen im Bereich der Alveolargänge und Bronchioli respiratorii in Form bandförmiger, wandständiger Gebilde von sehr unterschiedlicher Dicke. Ihre hyaline Grundsubstanz (Matrix) färbt sich in der HE-Färbung charakteristisch rot oder rotbläulich an. Immer wieder sind in der Grundsubstanz der Membranen Einschlüsse von Zellbestandteilen (Kernreste u.a.) nachweisbar. Auf der gewöhnlich glatten Oberfläche der Membranen sind häufig einzelne oder ganze Verbände von früher die Wandbegrenzung bildenden Alveolarzellen nachweisbar. Stellenweise ist die Verbindung dieser Zellen mit dem alten Epithelverband noch erhalten. Neben diesen Membranen finden sich auch Bruchstücke von Membranen losgelöst im Alveolarlumen, in Form größerer oder kleinerer Komplexe. An wieder anderen Stellen ist die hyaline Substanz krümelig und bröckelig. In allen Fällen war eine nahe Beziehung zwischen Membranen und angrenzenden Gefäßen nachweisbar. In einzelnen Gesichtsfeldern konnte man wandständiges

hyalines Material beobachten, daß einer bogenförmig in die Lichtung vorgewölbten Kapillare aufsaß.

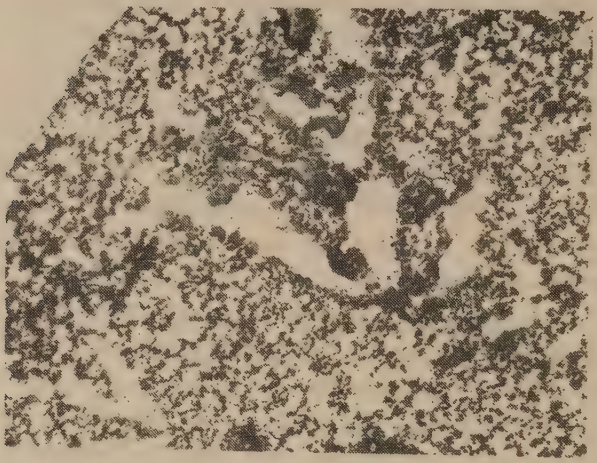


Abb. 1 a

Die hyalinen Membranen traten im peripheren Lungengewebe bevorzugt subpleural auf, seltener waren sie zentral, hilusnahe anzutreffen. Sie waren auch häufiger in atelektatisches Lungengewebe eingeschlossen.

Pulmonale Haemorrhagien fanden sich in unterschiedlicher Stärke und Ausdehnung. Sie traten sowohl intraalveolär, wie auch interstitiell auf. Sie waren in ihrem Umfang sehr wechselnd. Es fanden sich alle Übergänge von kleinen lokal begrenzten bis zu großen Blutaustritten. Sie waren teils diffus verteilt, herd- oder fleckförmig oder aber auf größere Gewebsbezirke ausgedehnt. Bei Haemorrhagien größeren Umfanges waren die Alveolen oder Alveolargänge mit Erythrozyten dicht angefüllt.

Häufiger fanden sich die Blutungen in der Nähe von emphysematisch erweiterten Gewebsbezirken. Immer waren in

der Nähe kleinerer oder größerer Blutungsherde Defekte des angrenzenden Gewebes zu finden. Auch in oedematö-

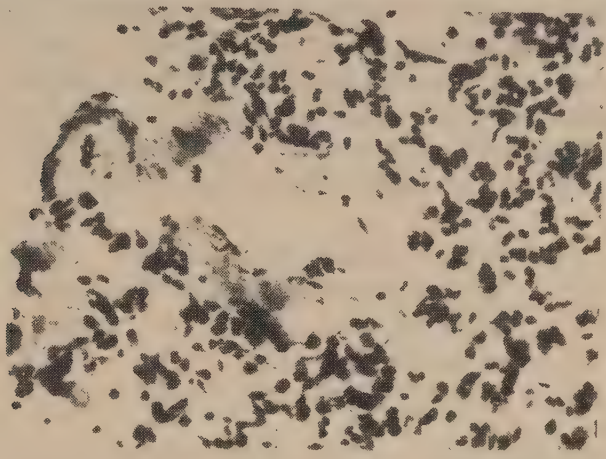


Abb. 1 b

ses Exsudat waren gelegentlich größere Blutungsherde eingeschlossen.

m.) Methodik der Auswertung der histologischen Lungengewebsveränderungen

Die oben beschriebenen Gewebsveränderungen beim experimentellen Membransyndrom wurden von uns als Bewertungskriterien herangezogen. Es galt aus dem Fehlen und dem Auftreten von Lungengewebsveränderungen in unterschiedlichem Schweregrad bei den Versuchs- und Kontrolltieren rückzuschließen, inwieweit durch die von uns prophylaktisch bei den Versuchstieren vorgenommene Albumingabe das experimentelle Membransyndrom beeinflußt oder ganz verhindert werden konnte. Zu diesem Zweck wurden die von uns angefertigten Lungengewebsschnitte aller Tiere einzeln unter dem Mikroskop ausgewertet. Beurteilt wur-

den das Ausmaß und der Schweregrad, der für das Membransyndrom charakteristischen pathologisch-anatomischen Lungengewebsveränderungen, in denen pulmonale Kongestion, Atelektasen, intraalveoläre und/oder interstitielle Oedeme, pulmonale hyaline Membranen, und intraalveoläre und/oder interstitielle Haemorrhagien in den Einzelschnitten anzutreffen waren. Dabei bedienten wir uns des von KEUTH 1962 angewendeten Auswertungsverfahren. Folgende Symbole drücken aus:

Ø	=	keine Gewebsveränderungen
(+)	=	nur vereinzelte Gewebsveränderungen
+	=	leichter Befall
++	=	mittlerer Befall
+++	=	starker bis totaler Befall

Genauen Aufschluß über den Schweregrad der im Einzelnen angetroffenen histologischen Lungenveränderungen bei den Versuchs- und Kontrolltieren geben die im Anschluß wiedergegebenen Tabellen. Die von uns erhobenen Befunde der ausgewerteten Einzelschnitte der Meerschweinchenlungen wurden entsprechend der fortlaufenden Numerierung der Tiere geordnet. Die nach der Tiernummer hinter dem Schrägstrich folgende Zahl gibt die Reihenfolge des Einzelschnittes des rechten (R) bzw. linken (L) Lungenflügels von cranial nach caudal wieder.

Da die Gewebsschnitte aus den verschiedensten Höhen der Lungenflügel stammten, waren die bei einem Tier angetroffenen Befunde und damit das Auswertungsergebnis von Schnitt zu Schnitt unterschiedlich. Um für jedes untersuchte Tier eine representative histologische Auswertung, bezüglich des Schweregrades der Lungenveränderungen zu erhalten, ordneten wir jedem erhobenen Befund einen Zahlenwert zu:

Ø = 0, (+) = 1, + = 2, ++ = 3, +++ = 4

Auf diese Weise konnte für jedes Symptom mathematisch ein arithmetischer Mittelwert errechnet werden. Die so gefundenen Zahlenwerte dienten uns dann auch als Bezugswerte, die wir bei der statistischen Untersuchung zur Grundlage der Berechnung machten. Der von uns ermittelte Zahlenwert wurde sodann wieder nach dem folgenden Modus in ein Auswertungssymbol rückverwandelt. Aus den ermittelten Zahlenwerten ergab sich:

0.0 - 0.5 = Ø
0.6 - 1.5 = (+)
1.6 - 2.5 = +
2.6 - 3.5 = ++
3.6 - 4.0 = +++

Die so erhaltenen representativen histologischen Mittelwerte für jedes Tier sind in den zusammenfassenden Übersichtstabellen 6 - 10, neben den zu jedem Tier gehörenden Versuchsdaten, wiedergegeben.

n.) Ergebnisse
(vollständige Tabellen der histologischen Einzelauswertungen)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	1/1	+++	++	+	++	ø
	1/2	+++	++	+	++	ø
	1/3	+++	++	+	+++	(+)
	1/4	+++	++	+	++	ø
	1/5	++	++	(+)	++	ø
	1/6	++	++	+	++	ø
L	1/1	++	++	+	++	+
	1/2	++	++	++	+++	(+)
	1/3	++	++	++	++	(+)
	1/4	++	++	+	+++	+
	1/5	-	-	-	-	-
	1/6	++	++	+	+++	+
R	2/1	+++	++	(+)	+++	+
	2/2	+++	+++	+	+++	+
	2/3	+++	+++	(+)	+++	ø
	2/4	+++	+++	(+)	+++	+
	2/5	+++	+++	+	+++	(+)
	2/6	-	-	-	-	-
L	2/1	+++	+++	+	+++	+
	2/2	+++	++	(+)	+++	++
	2/3	+++	+++	(+)	+++	+
	2/4	+++	+++	+	+++	++
	2/5	+++	+++	+	+++	++
	2/6	+++	+++	(+)	+++	++
R	3/1	++	+	+	(+)	++
	3/2	++	+	+	(+)	++
	3/3	+++	++	+	ø	+
	3/4	+++	++	+	ø	++
	3/5	+++	++	+	ø	++
L	3/1	+++	++	+	(+)	+
	3/2	+++	++	++	ø	++
	3/3	+++	++	+	ø	+
	3/4	+++	++	+	ø	ø
	3/5	+++	+	+	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	4/1	+++	++	+++	+++	++
	4/2	+++	+++	+++	++	+++
	4/3	+++	+++	+++	++	++
	4/4	+++	++	++	++	-
	4/5	+++	++	++	++	-
L	4/1	-	-	-	-	-
R	5/1	+++	++	+	+	++
	5/2	++	++	+	+	++
	5/3	+++	++	++	(+)	+
	5/4	+++	+++	++	+	++
	5/5	+++	+++	++	+	+
L	5/1	+++	++	+	ø	(+)
	5/2	++	+	+	ø	ø
	5/3	+++	+	++	+	(+)
	5/4	+++	+	++	ø	ø
	5/5	++	++	++	(+)	(+)
R	6/1	++	++	(+)	++	(+)
	6/2	++	++	(+)	++	ø
	6/3	++	++	+	++	ø
	6/4	+	+	+	++	ø
	6/5	++	+	+	+	+
L	6/1	+++	+	(+)	ø	++
	6/2	+++	+	(+)	ø	+
	6/3	+++	+	ø	ø	++
	6/4	++	+	ø	ø	++
	6/5	+++	++	ø	ø	++
R	7/1	++	++	(+)	ø	++
	7/2	++	++	(+)	ø	++
	7/3	+++	++	+	ø	+++
	7/4	+++	+	+	ø	++
	7/5	+++	++	+	(+)	++
L	7/1	+++	++	(+)	ø	++
	7/2	++	++	(+)	ø	++
	7/3	++	++	+	ø	+++
	7/4	++	+	(+)	ø	++
	7/5	+++	++	(+)	ø	++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	8/1	+	+	+	ø	+
	8/2	++	+	+	ø	+
	8/3	++	+	+	ø	++
	8/4	++	+	+	ø	+
	8/5	+	+	+	ø	+
L	8/1	++	+	+	+	+
	8/2	++	+	+	+	+
	8/3	++	+	+	ø	+
	8/4	+	+	+	ø	(+)
R	9/1	+++	++	++	++	(+)
	9/2	+++	++	+	+++	(+)
	9/3	+++	++	++	+++	+
	9/4	+++	++	++	++	(+)
	9/5	+++	++	++	+++	+
L	9/1	+++	++	(+)	(+)	ø
	9/2	+++	++	(+)	(+)	ø
	9/3	+++	++	(+)	+	ø
	9/4	+++	++	(+)	(+)	ø
	9/5	+++	++	+	(+)	ø
R	1o/1	++	++	+	ø	+
	1o/2	+++	+	+	(+)	(+)
	1o/3	+++	++	+	ø	+
	1o/4	+++	++	+	(+)	+
	1o/5	+++	++	+	(+)	ø
L	1o/1	+++	++	+	(+)	++
	1o/2	+++	++	+	+	++
	1o/3	++	++	(+)	++	+
	1o/4	+++	+++	(+)	ø	+
	1o/5	+++	+++	(+)	+	++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	11/1	+++	++	+	++	++
	11/2	+++	++	(+)	++	+++
	11/3	+++	++	+	+	++
	11/4	+++	++	++	+	+++
	11/5	+++	++	+	+	+++
L	11/1	+++	+++	++	++	-
	11/2	++	+++	+++	++	-
	11/3	+++	+++	+++	+	-
	11/4	+++	+++	++	+	-
	11/5	+++	+++	++	+++	-
R	12/1	+++	+	(+)	(+)	ø
	12/2	+++	(+)	ø	ø	ø
	12/3	++	+	(+)	ø	(+)
	12/4	+++	+	(+)	ø	ø
	12/5	++	+	(+)	ø	ø
L	12/1	++	(+)	(+)	ø	ø
	12/2	+++	(+)	ø	ø	ø
	12/3	+++	+	+	(+)	(+)
	12/4	+++	+	+	++	ø
	12/5	+++	+	+	+	+
R	13/1	+++	++	ø	(+)	+
	13/2	+++	++	+	+	+
	13/3	+++	+	+	+	+
	13/4	+++	+	ø	+	(+)
	13/5	+++	+	+	++	+
L	13/1	++	+	(+)	ø	(+)
	13/2	+++	+	+	+	++
	13/3	++	+	(+)	(+)	(+)
	13/4	+++	+	+	+	++
	13/5	++	+	++	+	++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	14/1	+++	++	+	ø	+++
	14/2	+++	++	++	ø	+++
	14/3	+++	++	++	ø	++
	14/4	+++	+	+	ø	+++
	14/5	+++	+	+	ø	++
L	14/1	++	++	+	ø	++
	14/2	+++	++	(+)	ø	++
	14/3	+++	++	ø	(+)	+++
	14/4	+++	++	(+)	ø	+++
	14/5	+++	++	ø	ø	++
R	15/1	+++	++	+	++	ø
	15/2	+++	++	+	++	(+)
	15/3	+++	++	(+)	++	(+)
	15/4	+++	++	(+)	++	+
	15/5	+++	++	(+)	++	(+)
L	15/1	+++	+++	++	+++	ø
	15/2	+++	++	+++	++	ø
	15/3	+++	++	++	+++	(+)
	15/4	++	++	+++	+++	(+)
	15/5	+++	++	++	+++	ø
R	16/1	+++	+	(+)	ø	+
	16/2	+++	+	+	ø	+
	16/3	++	+	++	(+)	ø
	16/4	+++	++	++	(+)	++
	16/5	+++	+	+	(+)	+
L	16/1	+++	+	(+)	ø	ø
	16/2	+++	++	(+)	ø	ø
	16/3	+++	++	(+)	ø	ø
	16/4	+++	++	(+)	(+)	(+)
	16/5	+++	++	ø	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	17/1	+++	++	+	++	++
	17/2	++	++	++	++	++
	17/3	+++	++	(+)	(+)	(+)
	17/4	+++	++	(+)	ø	ø
	17/5	+++	++	+	ø	+
	17/6	+++	++	+	+	++
L	17/1	+++	++	ø	ø	ø
	17/2	+++	++	ø	ø	(+)
	17/3	+++	++	ø	ø	ø
	17/4	+++	++	ø	ø	ø
	17/5	+++	+++	ø	ø	(+)
	17/6	+++	++	ø	ø	(+)
L	18/1	+	(+)	ø	ø	ø
	18/2	+	(+)	ø	ø	ø
	18/3	+	(+)	ø	ø	+
	18/4	++	(+)	(+)	ø	+
	18/5	++	(+)	ø	ø	+
	18/6	++	(+)	(+)	ø	(+)
R	19/1	+++	+	(+)	ø	++
	19/2	+++	+	+	ø	++
	19/3	+++	+	+	ø	+
	19/4	+++	+	(+)	ø	+
	19/5	+++	+	(+)	ø	(+)
	19/6	+++	+	+	ø	+
L	19/1	+++	(+)	(+)	ø	++
	19/2	++	(+)	ø	ø	++
	19/3	+++	(+)	(+)	ø	++
	19/4	++	(+)	(+)	ø	++
	19/5	++	+	+	ø	+
	19/6	++	(+)	++	ø	+
R	2o/1	++	++	++	ø	++
	2o/2	+	+	++	ø	+
	2o/3	+	+	++	ø	(+)
	2o/4	++	++	(+)	ø	+
	2o/5	++	++	+	ø	(+)
	2o/6	++	++	++	ø	ø
L	2o/1	+++	+	ø	ø	ø
	2o/2	+++	+	ø	ø	+
	2o/3	+++	+	ø	ø	ø
	2o/4	+++	+	ø	ø	ø
	2o/5	+++	+	(+)	ø	(+)
	2o/6	+++	+	(+)	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	21/1	++	++	++	(+)	+
	21/2	+	+	+	(+)	+
	21/3	++	++	+	ø	+
	21/4	++	++	++	ø	+
	21/5	+++	++	+++	ø	++
	21/6	+++	++	+++	ø	++
L	21/1	+	(+)	(+)	ø	ø
	21/2	++	(+)	(+)	ø	+
	21/3	+	(+)	(+)	ø	ø
	21/4	++	(+)	(+)	ø	ø
	21/5	+	+	+	ø	ø
	21/6	+++	+	++	(+)	ø
R	22/1	++	+	+	ø	++
	22/2	+++	+	+	(+)	(+)
	22/3	++	+	+	+	+
	22/4	+++	++	(+)	+	++
	22/5	+++	++	++	++	++
	22/6	+++	++	+	++	+
L	22/1	+++	++	+	+	+
	22/2	+++	++	++	+	++
	22/3	+++	++	++	+	++
	22/4	+++	++	++	(+)	++
	22/5	+++	++	+	++	+
	22/6	+++	++	++	++	+++
R	23/1	++	(+)	(+)	ø	ø
	23/2	++	+	(+)	(+)	(+)
	23/3	++	(+)	(+)	(+)	ø
	23/4	+++	+	(+)	ø	+
	23/5	+	(+)	ø	ø	ø
	23/6	+	(+)	+	ø	(+)
L	23/1	+++	++	+	+	ø
	23/2	+++	++	++	++	ø
	23/3	+++	+++	+	+	ø
	23/4	+++	++	+	(+)	(+)
	23/5	+++	++	+	+	ø
	23/6	+++	++	+	+	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	24/1	+++	++	ø	ø	(+)
	24/2	+++	++	(+)	ø	ø
	24/3	+++	+	ø	ø	ø
	24/4	+++	++	ø	ø	ø
	24/5	+++	++	ø	ø	ø
	24/6	+++	++	(+)	ø	ø
L	24/1	++	+	ø	ø	ø
	24/2	++	+	ø	ø	ø
	24/3	+	+	ø	ø	ø
	24/4	+	+	ø	ø	ø
	24/5	++	+	ø	ø	+
	24/6	+	+	ø	ø	+
R	25/1	+++	+	++	ø	(+)
	25/2	+++	++	++	ø	ø
	25/3	++	++	+	ø	+
	25/4	+++	+	+	ø	+
	25/5	+++	+	+	ø	(+)
	25/6	+++	++	+	++	++
L	25/1	+	+	ø	ø	ø
	25/2	+	+	ø	ø	ø
	25/3	++	+	ø	ø	(+)
	25/4	+	++	ø	ø	ø
	25/5	+	++	ø	ø	ø
	25/6	+	+	ø	ø	ø
R	26/1	+++	++	(+)	ø	ø
	26/2	+++	++	(+)	ø	+
	26/3	+++	++	ø	ø	(+)
	26/4	+++	+	ø	ø	(+)
	26/5	+++	+	ø	ø	(+)
	26/6	+++	++	ø	ø	+
L	26/1	++	++	(+)	ø	ø
	26/2	++	++	ø	ø	(+)
	26/3	++	++	(+)	ø	(+)
	26/4	++	++	(+)	ø	(+)
	26/5	++	++	(+)	ø	+
	26/6	++	++	ø	+	ø

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
L	27/1	++	+	(+)	(+)	ø
	27/2	++	+	(+)	ø	(+)
	27/3	+	+	(+)	ø	ø
	27/4	++	++	ø	ø	ø
	27/5	++	+	(+)	ø	ø
	27/6	++	++	(+)	ø	ø
R	28/1	+++	++	+	(+)	++
	28/2	+++	++	++	(+)	++
	28/3	+++	++	++	ø	+++
	28/4	+++	++	+	ø	++
	28/5	+++	++	+	(+)	+++
	28/6	+++	++	++	(+)	++
L	28/1	++	++	+	ø	ø
	28/2	+	+	ø	ø	+
	28/3	+	+	ø	ø	ø
	28/4	++	++	+	(+)	(+)
	28/5	++	+	+	+	(+)
	28/6	++	+	+	(+)	+
L	29/1	+	(+)	+	ø	(+)
	29/2	++	+	+	(+)	ø
	29/3	+	+	+	(+)	ø
	29/4	++	+	(+)	+	ø
	29/5	++	(+)	(+)	ø	ø
	29/6	++	(+)	(+)	(+)	ø
L	3o/1	+++	+++	+	ø	ø
	3o/2	+++	++	+	(+)	(+)
	3o/3	++	++	+	ø	ø
	3o/4	++	++	++	ø	(+)
	3o/5	++	++	+++	+	+
	3o/6	++	++	+++	(+)	ø

	No.	Konges-tion	Atelek-tasen	Oedeme	PHM	Haemor-rhagien
R	31/1	+++	+++	+++	ø	+++
	31/2	+++	+++	+++	ø	+++
	31/3	+++	+++	+++	ø	+++
	31/4	+++	+++	+++	ø	+++
	31/5	+++	+++	+++	ø	+++
	31/6	+++	+++	+++	ø	+++
L	31/1	+++	+++	+++	ø	+++
	31/2	+++	+++	+++	ø	+++
	31/3	+++	+++	+++	ø	+++
	31/4	+++	+++	+++	ø	+++
	31/5	+++	+++	+++	ø	+++
	31/6	+++	+++	+++	ø	+++
R	32/1	+++	+	+	ø	+
	32/2	++	+	(+)	+	(+)
	32/3	++	+	+	+	(+)
	32/4	+++	+	+	(+)	(+)
	32/5	+++	+	(+)	+	ø
	32/6	+++	(+)	(+)	ø	(+)
L	32/1	++	+	+	(+)	+
	32/2	+	+	+	ø	(+)
	32/3	+	+	+	(+)	(+)
	32/4	++	+	+	ø	(+)
	32/5	+	+	+	(+)	ø
	32/6	+	+	+	(+)	ø
R	33/1	+++	+++	+++	ø	+++
	33/2	+++	+++	++	ø	+++
	33/3	+++	+++	+++	ø	+++
	33/4	+++	+++	+++	ø	+++
	33/5	+++	+++	+++	(+)	+++
	33/6	+++	+++	+++	+	+++
L	33/1	+++	+++	++	ø	+++
	33/2	+++	+++	+++	+	+++
	33/3	+++	+++	++	ø	+++
	33/4	+++	+++	++	ø	+++
	33/5	+++	+++	+++	ø	+++
	33/6	+++	+++	++	ø	+++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	34/1	++	+	+	++	ø
	34/2	++	+	+	+	(+)
	34/3	+++	+	+	+	ø
	34/4	++	+	++	++	(+)
	34/5	++	++	+	++	ø
	34/6	+++	++	+	++	ø
L	34/1	+	(+)	+	(+)	ø
	34/2	++	(+)	(+)	(+)	ø
	34/3	++	(+)	(+)	(+)	ø
	34/4	++	(+)	+	+	ø
	34/5	++	+	(+)	+	ø
	34/6	+	+	(+)	(+)	ø
R	35/1	+++	+++	++	+	++
	35/2	+++	+++	++	+	++
	35/3	+++	+++	++	+	++
	35/4	+++	+++	++	(+)	++
	35/5	+++	+++	++	++	++
	35/6	+++	+++	+++	+	++
L	35/1	++	+	(+)	ø	ø
	35/2	++	(+)	(+)	ø	ø
	35/3	++	(+)	(+)	ø	(+)
	35/4	++	+	(+)	ø	(+)
	35/5	++	+	(+)	ø	(+)
	35/6	++	+	+	+	ø
R	36/1	+++	++	++	++	(+)
	36/2	+++	++	+	+++	ø
	36/3	+++	+	++	+++	(+)
	36/4	+++	+	++	+++	+
	36/5	+++	+	+	+++	(+)
	36/6	+++	++	(+)	+++	ø
L	36/1	+++	+	(+)	+	ø
	36/2	+++	(+)	(+)	++	ø
	36/3	+++	+	+	++	(+)
	36/4	+++	(+)	+	++	+
	36/5	+++	+	(+)	++	(+)
	36/6	+++	+	(+)	+	ø

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	37/1	+++	+	++	ø	++
	37/2	+++	+	++	ø	++
	37/3	+++	(+)	+	ø	+
	37/4	+++	+	++	ø	++
	37/5	+++	+	++	ø	++
	37/6	+++	+	++	ø	+
L	37/1	+	(+)	+	ø	++
	37/2	+	(+)	+	ø	+
	37/3	+	(+)	(+)	ø	+
	37/4	+	(+)	(+)	ø	+
	37/5	++	+	(+)	ø	++
	37/6	++	(+)	(+)	ø	++
R	38/1	+++	++	++	(+)	(+)
	38/2	++	++	++	ø	+
	38/3	+++	++	+	(+)	+
	38/4	+++	++	+	(+)	+
	38/5	+++	++	++	(+)	(+)
	38/6	++	++	+	ø	ø
L	38/1	++	+	ø	ø	ø
	38/2	++	+	(+)	ø	ø
	38/3	++	+	(+)	ø	ø
	38/4	++	+	(+)	(+)	(+)
	38/5	++	+	(+)	ø	+
	38/6	++	+	(+)	ø	ø
R	39/1	+++	+	ø	ø	+
	39/2	+++	+	ø	ø	+
	39/3	+++	+	(+)	ø	++
	39/4	+++	++	+	ø	ø
	39/5	+++	+	ø	+	
	39/6	+++	++	+	ø	(+)
L	39/1	+++	++	(+)	ø	+
	39/2	+++	++	(+)	ø	+
	39/3	+++	++	ø	ø	ø
	39/4	+++	++	ø	ø	ø
	39/5	+++	++	(+)	ø	ø
	39/6	+++	++	(+)	(+)	+

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	4o/1	+++	(+)	(+)	ø	ø
	4o/2	+++	(+)	(+)	ø	(+)
	4o/3	+++	(+)	+	ø	+
	4o/4	+++	(+)	(+)	(+)	(+)
	4o/5	+++	(+)	+	ø	(+)
	4o/6	+++	(+)	(+)	ø	ø
L	4o/1	++	+	+	ø	+
	4o/2	+++	+	+	ø	(+)
	4o/3	++	+	+	ø	+
	4o/4	++	+	+	ø	+
	4o/5	++	+	++	ø	+
	4o/6	+++	+	+	ø	+
R	41/1	+++	+	(+)	(+)	ø
	41/2	+++	+	ø	ø	ø
	41/3	+++	+	(+)	ø	ø
	41/4	+++	(+)	(+)	ø	ø
	41/5	+++	(+)	+	ø	ø
L	41/1	+++	++	ø	ø	(+)
	41/2	+++	++	ø	ø	ø
	41/3	+++	++	ø	ø	(+)
	41/4	+++	++	ø	ø	ø
	41/5	+++	++	ø	ø	ø
	41/6	+++	++	ø	ø	(+)
R	42/1	++	+	ø	ø	ø
	42/2	+++	+	ø	ø	ø
	42/3	+++	+	ø	ø	ø
	42/4	+++	+	ø	ø	(+)
	42/5	+++	+	(+)	ø	+
	42/6	+++	+	(+)	ø	+
L	42/1	+++	+	ø	ø	++
	42/2	+++	++	ø	ø	+
	42/3	+++	+	(+)	ø	+
	42/4	++	+	(+)	ø	+
	42/5	+++	++	(+)	ø	ø
	42/6	+++	+	+	ø	(+)

o.) Statistische Untersuchung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Um eine weitere Interpretation der histologischen Gewebsveränderungen zu erlangen, war es unser Bestreben, die von uns erhobenen Befunde (siehe Übersichtstabellen 7 - 10) mit Hilfe eines statistischen Testes zu überprüfen, die zugehörigen Parameter zu bestimmen, um durch sie einen weiteren Aufschluß über die Aussagekraft der einzelnen Befunde zu erhalten.

Statistisch interpretiert werden sollte der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der angetroffenen jeweiligen Lungenveränderungen (Kongestion, Atelektasen, alveoläre Oedeme, hyaline Membranen und pulmonale Haemorrhagien) und der Zeit, der 22 bzw. 24 (n = 22 bzw. 24) mit 20 % Humanalbuminlösung vorbehandelte Versuchstiere und 21 bzw. 20 bzw. 19 (n = 21 bzw. 20 bzw. 19) unbehandelte Kontrolltiere dem Gasgemisch ausgesetzt waren. Die Befunde von 10 weiteren Kontrolltieren aus dem Adrenoxylversuch wurden übernommen und in die Berechnung mit einbezogen, um den Umfang des statistischen Materials zu vermehren.

In Tabelle 5 ist der jeweilige Schweregrad der untersuchten Lungengewebsveränderungen in Zahlenwerten, getrennt nach Versuchs- und Kontrolltieren, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer angegeben. Das hier wiedergegebene Zahlenmaterial diente uns als Grundlage für die statistische Berechnung. Zwischen den zwei Veränderlichen, erstens dem Schweregrad der gefundenen Lungenveränderung (ausgedrückt als y-Wert) und zweitens der Versuchsdauer in Stunden (ausgedrückt als x-Wert), in Abhängigkeit von einer zuvor bei den Versuchstieren vorgenommenen prophylaktischen Gabe von Humanalbuminlösung und der bei den Kontrolltieren unterlassenen Prophylaxe, besteht bei den Versuchs- und Kontrolltieren

Y \ X	VERSUCHSDAUER in STUNDEN.							
	10 STD.		20 STD.		30 STD.		40 STD.	
	Vers T	Kont T	Vers T.	Kont T.	Vers T.	Kont T.	Vers T.	Kont T
	KONGESTION							
SCHWEREGRAD der LUNGENVERÄNDERUNG in ZAHLENWERTEN	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.6	4.0	4.0
	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.6	3.9	4.0
	3.8	3.4	3.3	4.0	3.1		3.9	3.9
	3.3	3.0	2.6	3.9	3.0		3.8	3.7
		2.3	2.5	3.8	2.8		3.5	3.7
			2.1	3.5	2.6			3.5
					2.3			3.2
								2.7
	15.1	16.7	18.5	23.2	21.8	5.2	19.1	28.7
	ATELEKTASEN							
	3.0	3.0	3.1	3.8	4.0	2.3	3.5	3.2
	3.0	3.0	3.0	3.4	4.0	1.3	2.8	3.1
	2.3	3.0	2.8	3.1	3.1		2.8	3.0
	2.0	2.0	2.0	3.0	2.3		2.8	2.8
		1.1	2.0	3.0	2.0		2.5	2.7
			1.3	2.6	1.6			2.2
			1.0		1.5			2.0
			1.0					1.7
	10.3	12.1	16.2	18.9	18.5	3.6	14.4	20.7
	ALVEOLÄRES OEDEM							
	2.1	1.6	1.5	2.6	4.0	1.3	2.7	3.1
	0.8	1.3	1.3	2.4	3.3	1.3	1.7	2.4
	0.6	1.2	0.6	2.1	2.8		1.6	2.2
	0.0	0.8	0.3	2.0	2.0		1.6	2.1
		0.1	0.3	1.6	1.5		1.5	2.0
			0.1	1.4	1.1			2.0
			0.0		0.8			1.5
			0.0					1.1
	3.5	5.0	4.1	12.1	15.1	2.6	9.1	16.4.
	HYALINE MEMBRANEN							
	0.1	0.6	0.3	2.1	0.8	1.3	2.6	3.8
	0.0	0.6	0.1	2.0	0.6	0.6	1.3	3.5
	0.0	0.1	0.0	0.7	0.6		0.1	2.8
	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3		0.1	2.4
		0.0	0.0	0.0	0.1		0.1	1.7
			0.0	0.0	0.0			1.0
			0.0		0.0			0.4
			0.0					0.2
	0.1	1.3	0.4	4.9	2.4	1.9	4.5	15.8
	PULMONALE HAEMORRHAGIEN							
	1.8	2.5	2.6	2.8	4.0	1.0	3.5	2.5
	1.6	2.0	1.1	1.4	4.0	0.0	3.2	2.0
	1.0	1.4	0.6	1.1	0.8		2.3	2.0
	0.5	1.2	0.6	1.0	0.6		2.0	0.7
			0.5	0.9	0.5		1.1	0.7
			0.3	0.3	0.1			0.6
			0.1		0.1			0.4
			0.1					
	4.9	7.1	6.9	7.5	10.1	1.0	12.1	8.9

Tabelle 5

ein Zusammenhang. Diese Beziehung läßt sich statistisch durch eine lineare Regression erfassen.

In unserem Falle handelte es sich um gruppierte Stichproben (histologische Befunde) Yi, die zu verschiedenen Zeitpunkten Xi gemacht wurden. y ist in diesem Falle die abhängige, zufällige Variable, x die unabhängige, nicht zufällige Variable.

Die auf die von uns untersuchten histologischen Gewebsveränderungen sich beziehenden statistischen Berechnungen wurden nach der in den von der Firma GEIGY herausgegebenen WISSENSCHAFTLICHEN TABELLEN 1960 angegebenen Methodik durchgeführt. Die von uns ermittelten Zahlenwerte der erhobenen histologischen Befunde der jeweiligen untersuchten Lungengewebsveränderung wurden, getrennt nach Versuchs- und Kontrolltieren, in ein Streuungsdiagramm eingetragen. Die zugehörige Regressionsgerade wurde berechnet und in ein Streuungsdiagramm eingezeichnet. Aus dem Verlauf der Regressionsgeraden läßt sich die Entwicklungstendenz der untersuchten Lungengewebsveränderungen bei den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren während des Untersuchungszeitraumes von 40 Stunden ablesen. In allen Fällen führten wir einen Linearitätstest der Regressionsfunktion durch. Nach der Berechnung des jeweiligen zugehörigen Korrelationskoeffizienten r wurde geprüft, in wieweit sich dieser Wert bedeutsam von Null unterschied.

Die Regressionsgeraden der jeweiligen untersuchten Lungengewebsveränderungen der Versuchs- und Kontrolltiere ließen sich mittels eines Parallelitätstestes miteinander vergleichen, der Abstand der Regressionsgeraden in der y-Richtung (Schweregrad) auf Signifikanz wurde geprüft.

In Tabelle 5 a sind die Ergebnisse der statistischen

Symptom	Tiergruppe	N	Mittelwerte $\bar{x}$	$\bar{y}$	Summe d. Quadrate u. Produkte S_{xx}	S_{yy}	S_{xy}	Regressionsgleichung $y = a + bx$	Korrelationskoeffizient	Parallelität n	$F_{(1,n_i)}$
Kongestion	VT	22	25.9090	3.3863	2331.8182	8.9660	8.7728	$y = 3.2905 + 0.0037x$	0.0606	39	0.0320
	KT	21	26.1904	3.5142	3095.2381	6.2858	2.1429	$y = 3.4985 + 0.0006x$	0.0153		
Atelektasen	VT	24	25.4166	2.4750	2395.8334	16.1450	48.2500	$y = 1.9642 + 0.0201x$	0.2453	41	1.3364
	KT	21	26.1904	2.6333	3095.2381	9.6467	-13.3333	$y = 2.7459 - 0.0043x$	-0.0778		
Oedeme	VT	24	25.4166	1.3416	2395.8334	27.0784	127.5834	$y = -0.0105 + 0.0532x$	0.5009	41	1.5000
	KT	21	26.1904	1.7190	3095.2381	9.1924	80.5239	$y = 1.0381 + 0.0260x$	0.4773		
Hyaline Membranen	VT	24	25.4166	0.2958	2395.8334	7.9496	68.5417	$y = -0.4311 + 0.0286x$	0.4966	40	1.8554
	KT	20	27.0000	1.1650	2820.0000	28.5655	164.9000	$y = -0.4118 + 0.0584x$	0.5809		
Haemorrhagien	VT	24	25.4166	1.3750	2395.8334	36.9850	115.2500	$y = 0.1525 + 0.0481x$	0.3871	39	4.4750
	KT	19	26.3157	1.2894	2642.1053	11.7179	-37.7368	$y = 1.6630 - 0.0142x$	-0.2144		

Tabelle 5 a

Ergebnisse der statistischen Untersuchung der histologischen Lungengewebsveränderungen (Kongestion, Atelektasen, Oedeme, hyaline Membranen und pulmonale Haemorrhagien) der mit 20% Humanalbuminlösung vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere. Wiedergegeben wird die Anzahl der untersuchten Tiere N, die Mittelwerte $\bar{x}$ und $\bar{y}$, die Summe der Quadrate und Produkte, die zugehörige Regressionsgleichung, der Korrelationskoeffizient r und der Vergleich der Regressionsgeraden von Versuchs- und Kontrolltieren untereinander. n = Freiheitsgerade, F = Varianzverhältnis.

Berechnung in einer Zusammenfassung wiedergegeben. Die Abb. 2 und 2 a bis 6 und 6 a erläutern die Ergebnisse der statistischen Berechnung in Form einer graphischen Darstellung (Streuungsdiagramme).

3.) Diskussion

a.) Histologische Befunde der vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere (Übersichtstabellen)

In Tabelle 6 sind die von uns ermittelten Befunde der im Vorversuch mit steigenden Albumindosen vorbehandelten Versuchstiere und die der unbehandelten Kontrolltiere nach einer Versuchsdauer von 15 Std. zusammengefaßt.

Vorbehaltlich des Versuchstieres No. 2, das vor dem Versuchsende sub finem war und damit in der Ausprägung der Lungenveränderung als nicht "normal" reagierend angesehen werden muß, (da bekannt ist, daß bei solchen Tieren die Lungengewebsveränderungen besonders stark ausgebildet sind) und das vorzeitig aus dem Versuch genommen und getötet wurde, konnten wir feststellen, daß aus dem makroskopischen Befund zwischen Kontroll- und Versuchstieren, denen eine Dosis von 5 ml Humanalbuminlösung/kg KG gegeben worden war, keine deutlichen Unterschiede abzulesen waren. Dagegen konnte bei dem mit 10 ml/kg KG behandelten Versuchstier No. 3 kein makroskopischer Befund erhoben werden. Versuchstier No. 2 entfällt aus den oben genannten Gründen.

Betrachtet man die relativen Lungengewichte, so lagen diese bei den Versuchstieren unter denen der Kontrolltiere. Das mittlere rel. Lungengewicht der mit der niedrigeren Dosis behandelten Tiere lag bei 1,08 %, das

No.	Gew.	Lungengewicht	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (20% Albuminlös) i.p.	Splenisation	Expositionsdauer	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
	g	g		ml/kg		Std.					
Versuchstiere											
4	250	2.95	1.14	5	1/4 7/8	15	+++	++	+++	++	+
6	270	2.90	1.03	5	1/6 1/4	15	++	+	(+)	(+)	+
2	290	4.20	1.44	10	1'	15	+++	+++	(+)	+++	+
3	250	2.00	0.80	10	0	15	+++	++	+	Ø	+
Kontrolltiere											
1	260	3.10	1.19	-	3/4 1/2	15	++	++	+	++	(+)
5	270	3.10	1.14	-	1/5 1/5	15	+++	++	++	(+)	+

Tabelle 6

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von vier, mit steigenden Dosen einer 20% Humanalbuminlösung vorbehandelten Meerschweinchen und von zwei unbehandelten Meerschweinchen nach 15-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom des Vorversuches.

der mit der höheren Dosis behandelten Tiere bei 1.12 %, wobei berücksichtigt werden muß, daß hier das rel. Lungengewicht des sub finem getöteten Tieres mit enthalten ist, das es bekanntlich deutlich über dem von überlebenden Tieren liegt.

Demgegenüber betrug das rel. Lungengewicht der Kontrolltiere 1.16 %. Insgesamt waren die Werte des rel. Lungengewichtes, im Gegensatz zu normalen neugeborenen Meerschweinchen (Normalwert für neugeborene Tiere 0.75 %), deutlich erhöht.

Betrachtet man die histologischen Auswertungen beider Tiergruppen, so läßt sich kein sicherer Unterschied zwischen den behandelten und nicht behandelten Tieren finden. Nach einer Versuchsdauer von 15 Std. war bei allen Tieren die Kongestion die hervorstechenste histologische Veränderung. Alle Kapillaren waren dicht mit Erythrozyten angefüllt. Auch das Auftreten von Atelektasen bei Versuchs- und Kontrolltieren ist fast einheitlich mittel-stark. Auch innerhalb der beiden Dosierungsgruppen war unter den Versuchstieren kein Unterschied zu erkennen. Mit Ausnahme des Versuchstieres No. 4, bei dem es zu einem sehr starken Auftreten von Oedemen in den untersuchten Lungengewebsschnitten kam, war der Oedembefall bei den Versuchstieren nur leicht im Gegensatz zum mittel-starken Befall der Kontrolltiere. Innerhalb der beiden Dosierungsgruppen kam es zu einem unterschiedlichen Befall mit hyalinen Membranen. Bei der niederen Dosierungsgruppe war der Membranbefall leicht bis mittel-stark, während bei der höheren Dosierungsgruppe, abgesehen von Tier No. 2, keine Membranen nachweisbar waren. Die Kontrolltiere zeigten das gleiche Verhalten wie die niedere Dosierungsgruppe. Das Auftreten von Haemorrhagien war bei allen Versuchs- und Kontrolltieren etwa einheitlich und kann als leicht bezeichnet werden.

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (20% Albuminlös) i.p. ml/kg	Splenisation		Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere												
39	220	2.20	1.00	15	1/4		10	+++	++	(+)	ø	(+)
40	230	3.00	1.30	15	1/4	1/5	10	++	+	+	ø	+
41	140	1.70	1.21	15	1/4	1/5	10	+++	++	ø	ø	ø
42	130	1.35	1.03	15	1/3	1/4	10	+++	+	(+)	ø	+
Kontrolltiere												
37	250	2.55	1.00	-	1/3	0	10	+	(+)	(+)	ø	+
36	250	3.40	1.36	-	1/2	1/4	10	++	+	(+)	ø	ø

Tabelle 7

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von vier, mit 20% Humanalbuminlösung vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 15 ml/kg KG) und von zwei unbehandelten Meerschweinchen nach 10-stündiger Versuchsdauer beim tierexperimentellen Membransyndrom.

In einer weiteren Tierserie untersuchten wir jetzt mit einer auf 15 ml/kg KG erhöhten Albumindosis das Verhalten zwischen Versuchs- und Kontrolltieren in einem 40-stündigen Versuch. Nach dem Versuchsende, das alle Tiere lebend erreichten, glaubten wir, makroskopisch aus der Beurteilung der entnommenen Lungen bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Kontrolltieren insgesamt einen geringeren Splenisationsgrad zu erkennen.

Das von uns zur informativen Untersuchung herausgegriffene Kontrolltier No. 15 zeigte ein fast gleichsinniges histologisches Verhalten wie die Kontrolltiere des Vorversuches. Totale Kongestion, mittelstark ausgebildete Atelektasen und die Oedeme waren in leichter bis mittel-schwerer Form nachzuweisen, der Membranbefall war mittel-schwer bis stark und nur vereinzelt traten Haemorrhagien auf.

Das Versuchstier No. 16 wies ebenfalls eine totale Kongestion auf, dagegen war die Atelektasebildung nur leicht, die Oedeme waren überwiegend nur vereinzelt anzutreffen, von einer Membranbildung konnte insgesamt nicht gesprochen werden, nur vereinzelt war eine beginnende Membranbildung nachweisbar, ganz vereinzelt traten Haemorrhagien auf (Befunde siehe Tabelle 10 und Einzeltabellen).

In Anbetracht des guten Ausfalls der histologischen Befunde, bei der um über das doppelte verlängerten Versuchsdauer und der höheren Dosierung, glaubten wir, im Gegensatz zu den Befunden des Vorversuches, einen Einfluß der Albuminlösung auf den Verlauf des Membransyndroms zu erkennen.

Wir entschieden uns für den weiteren Versuch für die Dosis von 15 ml/kg KG. In den nachfolgend untersuchten Tierserien überprüften wir die Entwicklungstendenz des experimentellen Membransyndroms bei behandelten und

nicht behandelten neugeborenen Meerschweinchen, indem wir den Versuch nach 10 Std. (Tab. 7), nach 20 Std. (Tab. 8), nach 30 Std. (Tab. 9) und nach 40 Std. (Tab. 10) beendeten.

In Tabelle 7 sind in einer Gegenüberstellung alle Befunde der Versuchs- und Kontrolltiere zusammengefaßt, die nach 10-stündiger Versuchsdauer getötet wurden. Alle Tiere erreichten das Versuchsende in einem relativ guten Allgemeinzustand. Der makroskopische Befund der entnommenen Lungen, beurteilt nach dem Splenisationsgrad, ist bei allen Versuchstieren etwas geringer als bei den Kontrolltieren. Auch das mittlere rel. Lungengewicht zwischen Versuchs- und Kontrolltieren ist unterschiedlich. Das der Versuchstiere beträgt durchschnittlich 1.13 %, das der Kontrolltiere 1.18 %. Histologisch fällt auf, daß schon nach 10 Std. bei den Versuchs- und Kontrolltieren eine fast einheitlich starke bis total ausgebildete Kongestion anzutreffen war. Während bei den Kontrolltieren eine erst beginnende oder aber nur leicht ausgebildete Atelektasebildung nachweisbar war, war sie bei den Versuchstieren deutlich stärker und kann als mittel-stark bezeichnet werden. In der Stärke der Oedembildung ergaben sich keine Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. In beiden Versuchsgruppen fand sich eine beginnende bis leichte Oedembildung. Die typischen Membranen waren in beiden Versuchsgruppen nicht anzutreffen, nur ganz vereinzelt trat eine angedeutete Membranbildung auf (siehe Einzeltabellen). Auch in der Ausprägung der auftretenden Haemorrhagien ergaben sich zwischen Versuchs- und Kontrolltieren keine Unterschiede. In beiden Fällen waren nur vereinzelte, leichte Blutungsherde nachzuweisen.

In Tabelle 8 sind die Befunde der Tierserie zusammengestellt, die nach einer 20-stündigen Versuchsdauer getötet wurden. Die relativ jungen neugeborenen

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (20% Albuminlös) i.p. ml/kg	Splenisation		Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere												
17	190	2.30	1.21	15	1/5		20	+++	++	ø	ø	ø
18	190	2.05	1.07	15	0		20	+	(+)	ø	ø	(+)
19	170	2.05	1.20	15	0	1/2	20	++	(+)	(+)	ø	++
20	170	2.55	1.50	15	1/5	1/6	20	+++	+	ø	ø	(+)
21	170	2.50	1.47	15	1/2	1/4	20	++	(+)	(+)	ø	ø
24	190	2.40	1.26	15	4/5	3/4	20	+	+	ø	ø	(+)
25	190	2.20	1.15	15	1/4	1/4	20	+	++	ø	ø	ø
26	190	2.30	1.21	15	7/8		20	++	++	(+)	ø	(+)
Kontrolltiere												
22	160	2.25	1.40	-	1/2	2/3	20	+++	++	++	+	++
23	210	3.10	1.47	-	3/4	4/5	20	+++	++	+	+	ø

Tabelle 8

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von acht, mit 20% Humanalbuminlösung vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 15 ml/kg KG) und von zwei unbehandelten Meerschweinchen nach 20-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

Meerschweinchen (siehe Körpergewicht) waren am Versuchsende von relativ guter Vitalität. Auch in dieser Versuchsserie war der makroskopische Befund (Splenisationsgrad) bei den Versuchstieren insgesamt geringer ausgebildet als bei den Kontrolltieren.

Das rel. Lungengewicht der Versuchstiere lag durchschnittlich bei 1.26 % und differierte damit deutlich von dem der Kontrolltiere, das bei 1.43 % lag. Die histologische Auswertung dieser Tierserie ergab, daß die Kongestion der Lungengefäße sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den Versuchstieren die am deutlichsten hervortretende und am stärksten ausgebildete Lungenveränderung war. Der Befall bei den Kontrolltieren war total, während die Kongestion bei den Versuchstieren in etwas abgeschwächter Form auftrat; sie war hier mittelstark bis stark. Auch in der Ausbildung der übrigen untersuchten histologischen Veränderungen zeigte sich eine deutlich stärkere Ausprägung bei den Kontrolltieren. Während bei den Kontrolltieren die Atelektasen weite Teile des untersuchten Gewebes einnahmen (durchschnittlich mittel-starker Befall), waren sie bei einigen Versuchstieren erst im Beginn, andere Versuchstiere wiesen einen nur leichten bis mittleren Befall auf. Während die Oedeme in den Gewebsschnitten der Versuchstiere nur vereinzelt nachweisbar und im Beginn befindlich waren, waren sie bei den Kontrolltieren schon deutlich verstärkt nachzuweisen. Noch deutlicher wird der Unterschied in Bezug auf die Membranbildung. Bei keinem der Versuchstiere konnten Membranen nachgewiesen werden. Bei den Kontrolltieren waren sie in leichter bis mittlerer Stärke nachweisbar. Bezüglich der Haemorrhagien ließ sich zwischen Versuchs- und Kontrolltieren kein Unterschied feststellen.

Tabelle 9 faßt die Tierserie von Versuchs- und Kontrolltieren, ebenfalls alles relativ junge neugeborene

No.	Gew.	Lungengewicht	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (20% Albuminlös) i.p.	Splenisation		Expositionsdauer	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
	g	g		ml/kg			Std.					
Versuchstiere												
27	180	2.20	1.22	15	1/3	1/5	30	++	+	(+)	Ø	Ø
29	190	2.10	1.10	15	1/4	1/6	30	++	(+)	(+)	(+)	Ø
30	190	2.55	1.34	15	1/2	1/4	30	++	++	++	(+)	(+)
31	170	4.50	2.64	15	1		30	+++	+++	+++	Ø	+++
32	180	2.95	1.64	15	1/4	1/4	30	+	+	+	(+)	(+)
33	170	3.90	2.28	15	1		30	+++	+++	++	Ø	+++
35	180	2.90	1.93	15	1/2	1/6	30	++	+	(+)	Ø	Ø
Kontrolltiere												
28	210	3.25	1.45	-	1/4	1/4	30	++	+	(+)	(+)	(+)
34	150	2.30	1.53	-	1/4	1/6	30	++	(+)	(+)	(+)	Ø

Tabelle 9

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von sieben, mit 20% Humanalbuminlösung vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 15 ml/kg KG) und von zwei unbehandelten Meerschweinchen nach 30-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

Meerschweinchen, zusammen, die nach Ablauf von 30 Std. getötet wurden. Die Versuchstiere No. 31 und 33 starben vorzeitig im Versuch vor dem festgesetzten Versuchsende. Ihre makroskopischen und mikroskopischen Befunde ähnelten denen des Versuchstieres No. 2 des Vorversuches, nur waren sie noch stärker als bei diesem ausgeprägt. Beide Lungen waren total splenisiert. In dem fast vollständig atelektatischen Lungengewebe war eine starke Kongestion der Gefäße nachweisbar. Mittel-schwere bis starke Oedembildungen waren in die totale Atelektase eingeschlossen. Membranen waren nicht sicher nachweisbar. Überall fanden sich reichlich starke Blutaustritte. Dieser Befund drückt sich deutlich im Verhalten des rel. Lungengewichtes aus, das im Gegensatz zu allen anderen Versuchs- und Kontrolltieren stark erhöht war (siehe Tab. 7). Bei der weiteren Besprechung bleiben diese beiden Versuchstiere unberücksichtigt.

Zwischen den restlichen Versuchs- und Kontrolltieren ergaben sich aus dem Schweregrad der Gewebsveränderungen keine wesentlichen Unterschiede. Makroskopisch ist der Splenisationsgrad bei beiden Tiergruppen etwa gleich stark.

Im Verhalten der mittleren rel. Lungengewichte beider Versuchsgruppen zeigte sich ein leichtes Überwiegen der Versuchstiere mit 1.72 % (ohne Versuchstiere No. 31 und 33 = 1.64 %), gegenüber dem der Kontrolltiere mit 1.49 %. Auch aus der histologischen Untersuchung des Lungengewebes beider Versuchsgruppen läßt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen ihnen ablesen.

Die Kongestion war bei beiden Gruppen mittel-stark. Die Atelektasen waren teils im Beginn befindlich oder aber leicht bis mittel-stark ausgeprägt. Während die Oedembildung bei den Kontrolltieren nur vereinzelt oder in leichter Form nachweisbar war, so trat sie bei einem überwiegend ähnlichen Verhalten wie bei den Kontrolltieren doch bei einigen Versuchstieren stärker hervor. Eine Membranbildung war bei dieser Versuchs-

No.	Gew.	Lungengewicht	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (20% Albuminlös) i.p.	Splenisation	Expositionsdauer	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
	g	g		ml/kg		Std.					
Versuchstiere											
7	290	3.30	1.14	15	1/4	40	++	++	+	Ø	++
10	220	3.00	1.36	15	1/3	40	+++	++	+	(+)	+
11	330	4.30	1.30	15	1/4	40	+++	++	++	++	+
14	320	4.00	1.25	15	1/2	40	+++	++	+	Ø	++
16	320	3.90	1.21	15	1/5	40	+++	+	(+)	Ø	(+)
Kontrolltiere											
8	220	3.10	1.13	-	1/5	40	++	+	+	Ø	+
9	320	4.30	1.34	-	1/2 3/4	40	+++	++	+	+	(+)
12	330	3.40	1.02	-	1/5	40	+++	+	(+)	(+)	Ø
13	310	4.20	1.35	-	3/4	40	+++	+	(+)	+	+
15	290	2.90	1.00	-	1/4	40	+++	++	+	++	(+)

Tabelle 10

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von fünf, mit 20% Humanalbuminlösung vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 15 ml/kg KG) und fünf unbehandelten Meerschweinchen nach 40-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

gruppe nur in vereinzelten Fällen nachweisbar. Ein fast gleiches Verhalten wiesen auch die Kontrolltiere auf.

Haemorrhagien traten in beiden Versuchsgruppen nur vereinzelt und in ganz geringem Umfang in Erscheinung.

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Befunde der Tierserie, die am längsten (40 Std.) der Hyperkapnie unterworfen wurde. Bei der makroskopischen Beurteilung dieser Meerschweinchenlungen schien uns der Splenisationsgrad insgesamt bei den Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren etwas geringer ausgebildet. Während bei den Versuchstieren die Splenisationsherde zusammenhängender und umschriebener waren, waren sie bei den Kontrolltieren mehr diffus und etwas stärker ausgebildet.

Vergleicht man die beiden Gruppen bezüglich ihres rel. Lungengewichtes, so ergibt sich ein leichtes Überwiegen bei den Versuchstieren. Hier betrug der Wert 1.25 %, bei den Kontrolltieren 1.17 %. Die histologische Auswertung dieser Tierserie zeigte wiederum, wie schon bei allen anderen Serien, so auch hier bei den Versuchstieren eine ausgesprochen starke bis totale Kongestion. Die Atelektasen traten bei den Versuchstieren verstärkt auf, der Befall war mittel-stark bis stark. Bei den Kontrolltieren war der Befall deutlich geringer und konnte hier als leicht angesprochen werden. Bei den Versuchs- und Kontrolltieren war die Oedembildung etwa gleich stark ausgebildet, es fand sich ein leichter bis mittlerer Befall. Membranen traten in beiden Versuchsgruppen auf; bei der Gruppe der Kontrolltiere waren sie verstärkt. Ihre Ausprägung kann insgesamt als leicht beschrieben werden; bei der Gruppe der Versuchstiere dagegen trat nur bei einem Tier eine stärkere Membranbildung auf. Bei den übrigen Versuchstieren

war entweder keine oder aber nur eine äußerst geringe, vereinzelte und erst im Beginn befindliche Membranbildung nachzuweisen. Im Auftreten von Haemorrhagien hatten die Versuchstiere ein leichtes Übergewicht. Bei ihnen war der Befall mittel-schwer, bei der Gruppe der Kontrolltiere traten nur leichte Blutungsherde auf.

b.) Ergebnisse der statistischen Untersuchung

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung der histologisch gefundenen Lungengewebsveränderungen der Versuchs- und Kontrolltiere sind aus der Tabelle 10 a und den Abb. 2 und 2 a bis 6 und 6 a ersichtlich. Aus dem Verlauf der in das Streuungsdiagramm eingezeichneten Regressionsgeraden läßt sich die Entwicklungstendenz der von uns untersuchten Gewebsveränderungen während des Untersuchungszeitraumes von 40 Stunden bei den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren ablesen.

Bei den Versuchstieren (Abb. 2) war der Befund Kongestion nach 10-stündiger Versuchsdauer, gemessen an der mittleren relativen Häufigkeit ihres Auftretens, stark bis total und zeigte auch während des weiteren Versuchsverlaufs bis 40 Stunden eine nur gering steigende Tendenz. Der histologische Befund war nach 40 Stunden nahezu unverändert. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten $r = 0.0606$. Für ihn ergibt sich ein nicht signifikanter Unterschied von Null ($P > 0.05$).

Bei den Kontrolltieren (Abb. 2 a) war die Kongestion, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Vorkommens, geringfügig stärker ausgebildet als bei den Versuchstieren. Die Regressionsgerade verläuft annähernd parallel zu der Geraden für die Versuchstiere. Auch hier findet sich eine nur gering ansteigende Tendenz bis zum

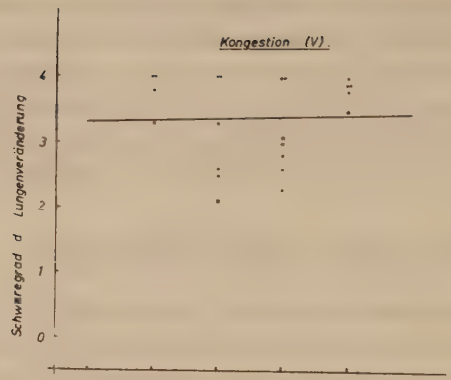


Abb. 2

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades der KONGESTION des Lungengewebes bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 2) und den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 2 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 5 a).

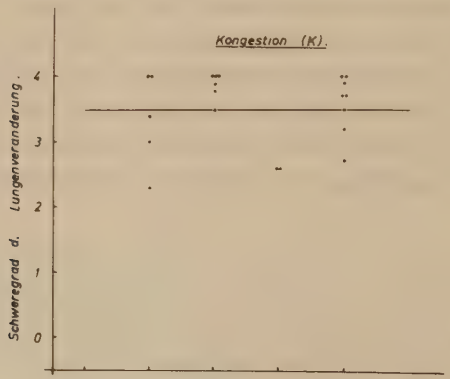


Abb. 2a

Versuchsende. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.0153, der mit $P > 0.05$ einen nicht signifikanten Unterschied von Null aufwies.

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab die Berechnung, daß beide Geraden nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander abwichen (siehe Tab. 5 a letzte Spalte).

Bei den Versuchstieren (Abb. 3) war nach 10 Std. die Atelektasebildung, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit dieses Befundes, leicht ausgebildet und zeigte bis zum Versuchsende eine ansteigende Tendenz. Sie erreichte nach 40 Std. einen mittleren Schweregrad. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.2453, der sich mit $P > 0.05$ nicht bedeutsam von Null unterschied. Bei den Kontrolltieren (Abb. 3 a) dagegen war die Atelektasebildung, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Auftretens, nach 10 Std. dauerndem Versuch stärker (mittel-starker Befall) als bei den Versuchstieren. Die Tendenz zur Atelektasebildung bei den Kontrolltieren nahm ab. Nach 40 Std. erreichte die Atelektasebildung in etwa den gleichen Schweregrad (mittel-starker Befall) wie bei den Versuchstieren. Die Berechnung ergab für die Kontrolltiere einen linearen Korrelationskoeffizienten r = - 0.0778, der sich nicht signifikant von Null unterschied ($P > 0.05$).

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab die Berechnung, daß beide Geraden nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander abwichen (siehe Tab. 5 a letzte Spalte).

Alveoläre Oedeme traten bei den Versuchstieren (Abb. 4) nach 10-stündiger Versuchsdauer, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Vorkommens, nur verein-

delt auf. Bis zum Beobachtungsende nach 40 Std. war die Tendenz zur Entwicklung alveolärer Oedeme deutlich zunehmend. Nach 40-stündigem Versuch fand sich durchschnittlich eine leichte Oedembildung. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.5009. Er unterschied sich mit P < 0.05 signifikant von Null.

Bei den Kontrolltieren (Abb. 4 a) dagegen traten alveoläre Oedeme nach 10-stündiger Versuchsdauer in einem stärkeren Schweregrad auf als bei den Versuchstieren, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Vorkommens. Die Gewebsveränderungen waren zu diesem Zeitpunkt vereinzelt bis leicht. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nach 40 Std. nahmen die alveolären Oedeme bei den Kontrolltieren zu. Der Befall kann als leicht beschrieben werden. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.4773. Er unterschied sich signifikant von Null (P < 0.05).

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab sich, daß beide Geraden nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander abwichen (siehe Tab. 5 a letzte Spalte).

Das Auftreten hyaliner Membranen war bei den Versuchstieren (Abb. 5), bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Auftretens, während des gesamten Untersuchungszeitraumes sehr gering. Nach 10-stündiger Versuchsdauer waren keine Membranen nachweisbar. Aus der Steigung der Regressionsgeraden läßt sich ablesen, daß hyaline Membranen während des 40-stündigen Versuches nur vereinzelt und in leichter Form auftraten. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.4966, der sich mit P < 0.05 signifikant von Null unterschied.

Bei den Kontrolltieren (Abb. 5 a) dagegen war die Tendenz zur Membranbildung deutlich stärker ausgebildet

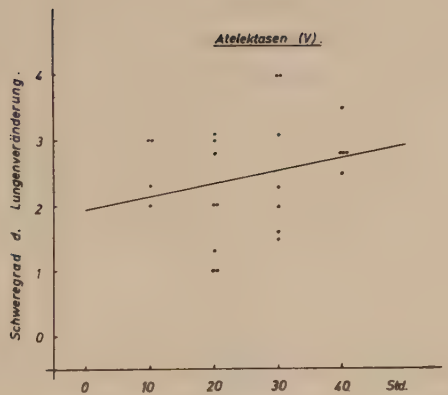


Abb 3

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades der ATELEKTASEN im Lungengewebe der vorbehandelten Versuchstiere (Abb. 3) und der unbehandelten Kontrolltiere (Abb. 3 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 5 a).

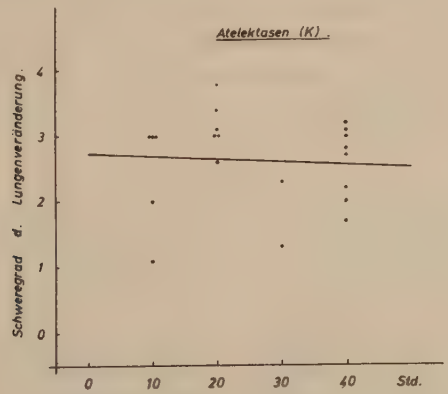


Abb. 3a

als bei den Versuchstieren. Nach 10-stündiger Versuchsdauer waren, gemessen an der mittleren relativen Häufigkeit des Auftretens der Membranen, hyaline Membranen nicht nachweisbar. Während der 40-stündigen Versuchsdauer nahm die Membranbildung bei den Kontrolltieren deutlich stärker zu als bei den Versuchstieren und erreichte hier einen leichten bis mittleren Schweregrad. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.5809. Dieser Wert unterschied sich mit $P < 0.01$ sehr signifikant von Null.

Der Vergleich beider Regressionsgeraden machte deutlich, daß beide Geraden in ihren Steigungen nicht signifikant voneinander abwichen (siehe Tab. 5 a letzte Spalte).

Bezüglich des Auftretens von pulmonalen Haemorrhagien fand sich zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren ein divergierendes Verhalten. Bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit von pulmonalen Haemorrhagien bei den Versuchstieren (Abb. 6) waren nur vereinzelte bis leichte Gewebsveränderungen nachweisbar. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes kam es zu einer deutlichen Zunahme von pulmonalen Haemorrhagien. Nach 40 Std. war bei den Versuchstieren ein leichter bis mittlerer Befall nachweisbar. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.3871, der sich nicht signifikant von Null unterschied ($P > 0.05$).

Bei den Kontrolltieren (Abb. 6 a) traten pulmonale Haemorrhagien, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Vorkommens, in einem deutlich stärkeren Schweregrad auf als bei den Versuchstieren. Nach 10-stündiger Versuchsdauer fand sich ein leichter bis mittlerer Befall. Während der Untersuchungszeit von 40 Std. waren zunehmend weniger Haemorrhagien nachweisbar. Nach 40 Std. kann der histologische Befund als ver-

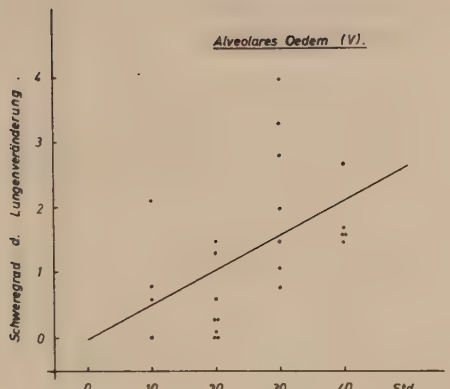


Abb. 4

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades von ALVEOLÄREN OEDEMEN im Lungengewebe der vorbehandelten Versuchstiere (Abb. 4) und der unbehandelten Kontrolltiere (Abb. 4 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 5 a).

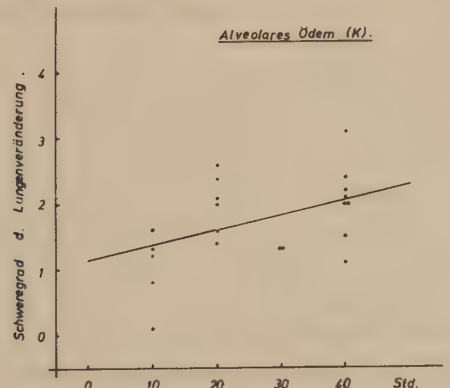


Abb. 4a

einzelt bezeichnet werden. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = - 0.2144, der sich mit P > 0.05 nicht signifikant von Null unterschied.

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab sich, daß die Geraden signifikant in ihren Steigungen voneinander abwichen (siehe Tab. 5 a letzte Spalte).

Betrachtet man zusammenfassend noch einmal alle obigen Befunde, so lassen sich im Verlauf der von uns untersuchten Beobachtungszeiträume bestimmte Entwicklungstendenzen der untersuchten Gewebsveränderungen bei den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren erkennen.

Die Kongestion war bei allen Versuchs- und Kontrolltieren nach einer Versuchsdauer von 10 Std. voll ausgebildet (starker bis totaler Befall) und zeigte auch während des weiteren Versuchsverlaufes bis zum Beobachtungsende nach 40 Std. einen fast gleichbleibenden Schweregrad. Die Entwicklungstendenz war nur geringgradig zunehmend. Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der Kongestion bei den Versuchs- und Kontrolltieren ergab sich statistisch, in Bezug auf deren Entwicklung, kein signifikanter Unterschied.

Die Neigung zur Atelektasebildung war bei den Versuchstieren nach einer Versuchsdauer von 10 Std. geringer als bei den Kontrolltieren. Während sich bei den Versuchstieren eine zunehmende Tendenz zur Atelektasebildung feststellen ließ, nahm die anfänglich bei den Kontrolltieren stärkere Atelektasebildung während des 40-stündigen Untersuchungszeitraumes ab. Wie der Verlauf beider Regressionsgeraden zeigt, stellte sich nach 40 Std. zwischen beiden Versuchsgruppen eine Angleichung in Bezug auf den Schweregrad der Atelektasebildung ein (leichter bis mittel-starker Befall). Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der Atelektasebil-

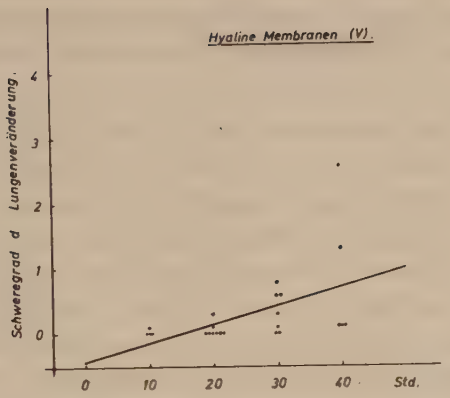


Abb. 5

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades von HYALINEN MEMBRANEN im Lungengewebe bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 5) und den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 5 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 5 a).

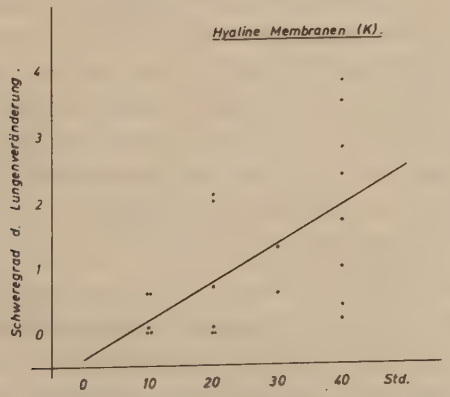


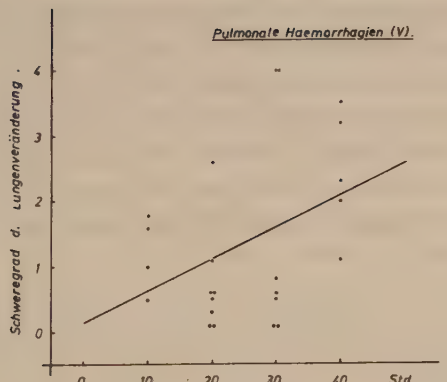
Abb. 5a

dung bei den Versuchs- und den Kontrolltieren konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen festgestellt werden.

Alveoläre Oedeme waren nach 10- und 20-stündiger Versuchsdauer bei den Versuchstieren nur vereinzelt ausgebildet. Bei den Kontrolltieren dagegen traten sie in einem etwas stärkeren Schweregrad (leichter Befall) auf. Während des 40-stündigen Untersuchungszeitraumes nahm die Tendenz zur Oedembildung bei den Versuchstieren stärker zu als bei den Kontrolltieren. Nach 40 Std. hatte sich eine Angleichung in Bezug auf den Schweregrad zwischen Kontroll- und Versuchstieren eingestellt. Bei beiden Tiergruppen war ein mittel-starker Befall nachweisbar. Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der Oedembildung bei den Kontroll- und Versuchstieren ließ sich statistisch jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Tiergruppen nachweisen.

Bezüglich der Entwicklung hyaliner Membranen war die Tendenz zur Membranbildung bei den vorbehandelten Versuchstieren nur als vereinzelt und gering zu bezeichnen. Nach 40-stündiger Versuchsdauer schien sich eine leichte Zunahme der Membranbildung anzudeuten. Im Gegensatz dazu war die Neigung zur Ausbildung von hyalinen Membranen bei den Kontrolltieren deutlich stärker und die Tendenz zur Membranbildung während des 40-stündigen Beobachtungszeitraumes ansteigend. Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der Membranbildung bei den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren ließ sich jedoch statistisch kein signifikanter Unterschied nachweisen.

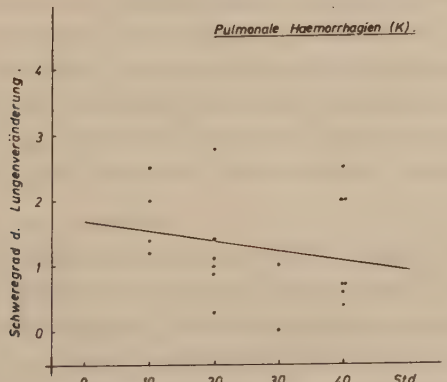
Auch im Zeitpunkt des Auftretens der Membranen scheinen sich Versuchs- und Kontrolltiere zu unterscheiden (dies wurde statistisch nicht überprüft). Bei den Kontrolltieren sind nach 20-stündiger Versuchsdauer die ersten leichten Membranbildungen sicher nachweisbar.



Regressionsgleichung $y = 0.1525 + 0.0481\,x$ $p > 0.05$

Abb. 6

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades von HAEMORRHAGIEN im Lungengewebe bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 6) und den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 6 a). Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab sich ein signifikanter Unterschied untereinander (siehe Tab. 5 a).



Regressionsgleichung $y = 1.6630 - 0.0142\,x$ $p > 0.05$

Abb. 6a

bei den mit Humanalbumin vorbehandelten Versuchstieren kommt es jedoch zu ersten beginnenden und vereinzelten Membranbildungen erst nach 30 Std., und auch nach 40-stündiger Versuchsdauer sind noch deutliche Unterschiede bezüglich des Schweregrades zwischen Versuchs- und Kontrolltieren vorhanden. Es ist zu vermuten, daß es bei den vorbehandelten Versuchstieren zu einer Verschiebung des Eintritts der Membranbildung von etwa 15 - 20 Std. kommt.

Das Verhalten der Entwicklungstendenz beim Auftreten von pulmonalen Haemorrhagien erwies sich bei den Versuchs- und Kontrolltieren als sehr divergierend. Während bei den Versuchstieren über die gesamte Beobachtungszeit eine stetig steigende Entwicklungstendenz zu beobachten war, stand dieser bei den Kontrolltieren eine fallende Tendenz gegenüber. Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der pulmonalen Haemorrhagien in beiden Versuchstiergruppen ergab die statistische Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren.

Innerhalb der von uns erhobenen Befunde und der daraus abgeleiteten Entwicklungstendenzen bei den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren ließ sich lediglich für das Symptom der pulmonalen Haemorrhagien ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Bei allen übrigen untersuchten Symptomen konnte eine statistische Sicherung der von uns erhobenen histologischen Befunde nicht nachgewiesen werden.

Die Unsicherheit der statistischen Aussage resultiert nach unserer Meinung, erstens aus der geringen Anzahl der untersuchten Tiere (bzw. der zu einem repräsentativen Einzelbefund zusammengefaßten Befunde für jedes Tier) und zweitens aus der zu starken Streuung der Einzelbeobachtungen.

Wir müssen somit festellen, daß wir aus den histologischen Befunden der mit Albuminlösung vorbehandelten Versuchstiere, gegenüber den histologischen Befunden der unbehandelten Kontrolltiere, nur in einem gewissen Umfang auf einen zu vermutenden Einfluß der Albuminlösung auf die Atelektase-, Oedem- und Membranbildung schließen können. Statistisch ließ sich diese Vermutung jedoch nicht sichern. Der von uns vermutete Einfluß der den Versuchstieren vor Versuchsbeginn verabreichten Humanalbuminlösung auf den Verlauf des tierexperimentellen Membransyndroms würde sich dann in einer geringeren respiratorischen Verteilungsstörung (Atelektasebildung) zu Versuchsbeginn und in einer geringeren Bereitschaft zur Oedem- und Membranbildung bei gleichzeitiger Verschiebung des Auftretens von Oedemen und Membranen bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Kontrolltieren ausdrücken (siehe Streuungsdiagramm). Definitiv verhindert werden konnten die Lungengewebsveränderungen nicht. Die Oedeme und besonders die Membranen rangieren aber in der Rangfolge der histologischen Gewebsveränderungen in der Pathogenese des RDS hinter der für das Membransyndrom viel bedeutungsvolleren Kongestion und den Atelektasen. Auf die Kongestion konnten wir, wie sich aus den Versuchsergebnissen ablesen läßt, keinen Einfluß ausüben und auch die Differenzen in der Schwere der Atelektasebildung zwischen Versuchs- und Kontrolltieren waren nur zu Beginn des Versuches in geringem Umfang vorhanden. Ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Wir konnten somit den von COOKE 1960 angegebenen günstigen Einfluß der prophylaktisch verabreichten Proteinlösung, überprüft an der Entwicklung der Lungengewebsveränderungen beim tierexperimentellen Membransyndrom, nicht voll bestätigen. Wir vermuten Teileinflüsse, die sich jedoch statistisch für die pathophysiologisch

wichtigsten Symptome nicht sichern ließen. Ob und wie weit eine solche Prophylaxe in die beim idiopathischen Atemnotsyndrom (RDS) der Frühgeborenen wirksam werdenden pathophysiologischen Mechanismen, die ja letztlich erst zu den morphologischen Gewebsveränderungen den Anstoß geben, mit eingreift, konnte somit durch unsere, rein auf das Verhalten der morphologischen Gewebsveränderungen abzielenden Untersuchungen nicht geklärt werden.

c.) Verhalten der Gesamteiweißwerte der Versuchs- und Kontrolltiere

Die in einem Vorversuch mit steigenden Dosen einer 20 % humanalbuminlösung (5 ml und 10 ml/kg KG) vorbehandelten Meerschweinchen ließen am Versuchsende nach 15 Std. aus dem Verhalten der Gesamteiweißwerte (G.E.W.) im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrolltieren keine Steigerung der G.E.W. erkennen. Vergleicht man jedoch nur die G.E.W. der vorbehandelten Versuchstiere untereinander, so ergibt sich ein um 0.29 g % gesteigerter G.E.W. bei den Tieren, die mit einer höheren Dosis vorbehandelt wurden. Tabelle 1 gibt eine Zusammenstellung der G.E.W. des Vorversuches.

In Tabelle 2 sind die G.E.W. und die Auswertungsergebnisse der Elektrophorese der gleichen Versuchstiere des Vorversuches einander gegenübergestellt. Die Steigerung der G.E.W. von 0.29 g % verteilt sich zu gleichen Anteilen auf die Fraktion der Albumine und Globuline. Sie beträgt bei den Albuminen 9.5 Vol % und bei allen Globulinfraktionen insgesamt ebenfalls 9.5 Vol %.

Die daraufhin von uns vorgenommene Steigerung der Albumindosis auf 15 ml/kg KG, dies entspricht einer real zugeführten Eiweißmenge von 3 g/kg KG, führte bei einer 10 Tiere umfassenden Versuchsserie am Versuchsende nach

40 Std. zu einer deutlicheren Steigerung der G.E.W. bei den Versuchstieren dieser Serie, als bei den Versuchstieren des Vorversuches. Der G.E.W. konnte jetzt durchschnittlich bei den vorbehandelten Versuchtieren um 0.65 g % gesteigert werden im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrolltieren dieser Serie (siehe Tabelle 3).

Diese auch im weiteren Versuch beibehaltene Dosierung führte zu den in Tabelle 3 zusammengefaßten G.E.W. aller von uns untersuchten Meerschweinchen (Versuchs- und Kontrolltiere). Von zwei Tieren, No. 31 und 33, konnten keine G.E.W. ermittelt werden, da sie vorzeitig im Versuch verstarben.

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, daß die G.E.W. der Versuchstiere zwischen 4.56 - 4.98 g %, die der Kontrolltiere zwischen 3.91 - 4.37 g % schwankten. Daraus ergibt sich für alle Versuchstiere ein mittlerer G.E.W. von 4.76 g % und für alle Kontrolltiere ein mittlerer G.E.W. von 4.13 g %. Die Differenz zwischen diesen beiden Versuchsgruppen und somit die von uns durchschnittlich erzielte Steigerung des Gesamteiweißwertes beträgt 0.63 g %.

In Tabelle 4 wurden die G.E.W. und die Elektrophoreseauswertungen von 15 Meerschweinchen (10 Versuchs- und 5 Kontrolltiere) zusammengestellt. Aus versuchsbedingten Gründen konnten nur bei dieser kleinen Zahl von Versuchs- und Kontrolltieren Bestimmungen der Bluteiweißfraktionen ausgeführt werden. Bei einem mittleren G.E.W. von 4.65 g% der Versuchstiere und von 4.05 g % bei den Kontrolltieren ergibt sich eine Differenz zwischen Versuchs- und Kontrolltieren von 0.60 g %.

Die Steigerung des G.E.W. liegt mit 0.60 g % in der gleichen Größenordnung wie zuvor. Sie verteilt sich mit 5.6 Vol % auf die Albuminfraktion und auf die Gesamtfraktion der Globuline mit 7.0 Vol %.

Die Gesamteiweißbestimmungen zeigen, daß, im Gegensatz zu den Angaben von COOKE 1960, bei gleicher Dosierung der Albuminlösung, bei den untersuchten neugeborenen Meerschweinchen nur relativ geringe Steigungen des G.E.W. erzielt werden konnten. Als Erklärung für die weit hinter der Erwartung zurückgebliebene Steigerung des Serumeiweißspiegels bei den vorbehandelten Tieren können einerseits die beim Membransyndrom auftretenden, umfangreichen extravasalen Eiweißaustritte (eiweißreiche Oedeme) herangezogen werden - bei lang dauernder Hyperkapnie käme es so zu einer weitgehenden Nivelierung der G.E.W. bei Versuchs- und Kontrolltieren - andererseits könnte die geringe Anhebung der G.E.W. auch aus einer peritonealen Teilresorption resultieren.

d.) Beurteilung der Ergebnisse

In der Literatur ließen sich nur Angaben über die normalen Bluteiweißverhältnisse der Meerschweinchen finden. Für erwachsene Tiere werden unterschiedliche G.E.W. angegeben, die im Bereich von 4.00 - 6.00 g % liegen (SCHERMER 1958). Die prozentuale Verteilung innerhalb der einzelnen Bluteiweißfraktionen entspricht etwa den auch beim Menschen gefundenen Verhältnissen mit leichten individuellen Schwankungen. Vergleichbare Angaben über die Bluteiweißwerte von neugeborenen Meerschweinchen, wie sie für unsere Untersuchung als Vergleichsgrundlage wertvoll gewesen wären, fanden wir nicht in der Literatur.

Aus unseren oben wiedergegebenen Ergebnissen läßt sich ablesen, daß eine Anhebung der Gesamteiweißwerte (G.E.W.) bei den vorbehandelten Versuchstieren durch i.p. Injektion von heterologer Proteinlösung (20 % Humanalbuminlösung) ausgelöst werden konnte. Die

effektiv von uns erreichte Steigerung des G.E.W. um 0.63 g % bei den vorbehandelten neugeborenen Meerschweinchen war jedoch in ihrem Umfang geringer als erwartet, wenn man in Betracht zieht, daß die zugeführte Eiweißmenge von 3 g/kg KG relativ groß war und die Versuchstiere nach der Injektion einer relativ langen Wartezeit (= Resorptionszeit) von 24 Stunden unterworfen wurden.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit den in der Literatur gemachten Angaben, so überrascht die erzielte, nur relativ geringe Steigerung der Gesamteiweißwerte nach der Injektion nicht mehr. Verschiedenste Untersucher BJØRNEBOE 1945, ALBRIGHT et al. 1946, Mc MURRAY et al. 1948, SMITH et al. 1950, DIXON u. MAURER 1955, DEICHMILLER u. DIXON 1960 untersuchten das Verhalten von heterologen und homologen Proteinlösungen verschiedenster Konzentrationen nach i.v. und i.p. Injektion im Tierversuch und beim Menschen. Daraus geht hervor, daß in vergleichbaren Zeiträumen, wie sie in unserer Untersuchung gewählt wurden, mit etwa gleich großen heterologen, wie homologen Albumindosierungen, ebenfalls nur relativ geringe Steigerungen des Bluteiweißwertes (G.E.W.) erzielt wurden. Aus der Untersuchung von DIXON u. MAURER, die die Wirkung von heterologen (Humanalbumin) langzeitigen (88 - 111 Tage) Serumeiweißinjektionen auf den Bluteiweißspiegel bei erwachsenen und neugeborenen Versuchstieren (Kaninchen) untersuchten, ist zu entnehmen, daß nach Zufuhr etwa gleicher Eiweißmengen (3.12 g %), die auch wir unseren Versuchstieren zuführten (3.00 g %), bei ihren Versuchstieren es nur zu einem Anstieg des G.E.W. um 0.15 g % kam. Die Streuung der wiedergegebenen Einzelwerte war individuell teils relativ groß. Insgesamt kam es aber, trotz der auch von ihnen injizierten relativ großen Humanalbuminmenge, ebenfalls nur zu einem geringen Anstieg der Serumproteine.

Das Maximum des Eiweißanstieges nach der Albumininjektion erreichten die Versuchstiere erst nach einer dreiwöchigen Injektionsdauer. DIXON u. MAURER schätzten den durch Albumin ausgelösten Anstieg des G.E.W. beim erwachsenen Versuchstier auf etwa 10 - 20 %. Bei neugeborenen Tieren, denen sofort p.p. Proteinlösung verabreicht wurde (zunächst s.c. später i.v.), fanden sie ein gleichartiges Verhalten der Serumproteinwerte. Die Erhöhung der G.E.W. nach der Albumininjektion bewegte sich bei den neugeborenen Tieren etwa in der gleichen Größenordnung. Die durch Albumin ausgelöste Steigerung des G.E.W. schätzten sie hier auf 10 - 15 %. Bei den neugeborenen Tieren fanden sich im Gegensatz zu den erwachsenen Tieren deutlich niedrigere Albumin- und Globulinausgangswerte. Ähnliche Angaben machte auch BJØRNEBOE. Er sah, wie von uns durch Umrechnung ermittelt wurde, 24 Std. nach der i.v. Injektion von 8.86 g homologer Proteinlösung einen Anstieg des G.E.W. um nur 0.7 g %, der sich zu 0.5 g % auf die Albuminfraktion und zu 0.2 g % auf die Globulinfraktion verteilte. Auch DEICHMILLER u. DIXON kamen zu ähnlichen Befunden.

Mc MURRAY et al. 1948 konnten durch wiederholte, langzeitige Albumininjektionen bei Frühgeborenen eine Erhöhung der G.E.W. erzielen. Trotz der quantitativen großen Albuminmenge war der Effekt nicht lange anhaltend. Auch sie sahen erst drei Wochen nach dem Beginn der Injektion statistisch signifikante Anstiege der Serumproteine im Gegensatz zu unbehandelten Frühgeborenen.

Über ähnliche Befunde berichtete auch SMITH et al. 1950. Trotz relativ umfangreicher Albuminzufuhr kam es zu keinem signifikanten Anstieg der G.E.W. Mit einem Albuminanstieg war immer eine Verminderung der Globulinfraktionen verbunden. Die G.E.W. stiegen kurzzeitig nach der Injektion auf Normwerte (für Neugeborene) an, um dann wieder stetig zu ihren Ausgangswerten zurückzukehren. Mit dem vorübergehenden Anstieg der Serumeiweiß-

werte war stets eine vorübergehende Normalisierung des Haematokrits verbunden.

DIXON u. MAURER deuteten das Verhalten nach Proteininjektion bei den Versuchstieren einmal als eine beträchtliche Beeinflussung der Proteinsynthese in Verbindung mit einer Antikörperbildung besonders gegenüber den Albuminen und zum anderen als eine Vermehrung des Plasmaproteinpools der Versuchstiere.

SMITH et al. 1950 und RIMINGTON u. BICKFORD 1947 sind der Ansicht, daß die Ursache für die relativ geringe Steigerung des G.E.W. in einer quantitativen Unfähigkeit des fetalen Synthesemechanismus zu suchen ist. Diese Ansicht wird auch durch die Untersuchungen von DEICHMILLER u. DIXON über das postpartale Verhalten des Serumproteinmetabolismus bei neugeborenen Kaninchen mittels markierter Serumproteine bestätigt. Während der ersten Lebenstage ist besonders die Funktion der Albumin-, beta- und gamma-Globulinsynthese eingeschränkt. Die Fähigkeit zur Synthese von Albuminen und beta-Globulinen nimmt in den ersten drei Lebenswochen schnell und stetig zu und erreicht erst dann normale Werte. Trotz der niedrigen Proteinkonzentrationen der neugeborenen Tiere war das Plasmavolumen um das ein- bis anderthalbfache größer als bei den erwachsenen Versuchstieren. Es kam jedoch mit stetig steigenden Eiweißkonzentrationen zu einer Abnahme des Plasmavolumens. Neben der sich ständig verbessernden Fähigkeit zur Albuminsynthese besteht aber ein gleichzeitig verstärkter Proteinkatabolismus bei den neugeborenen Tieren.

Untersuchungen von SCHEURLEN 1963, SCHNEIDER u. PIPPIG 1962 über das Verhalten des Albumins nach der Injektion ergaben ein typisches Verhalten. Während und unmittelbar nach der Albuminzufuhr kommt es infolge der Albuminerhöhung zu einer relativ starken Abnahme aller Globulinfraktionen, die durch eine deutliche intravasale Plas-

mavolumenzunahme bedingt ist. Im Unterschied zu den Globulinen kommt es zu einem relativ schnellen Abstrom des intravasal infundierten Albumins aus dem Gefäßsystem. Ein noch darüber stärkerer Abstrom in den extravasalen Raum ist beim Vorliegen eines Membransyndroms (CELANDER 1964) bzw. langdauernder Hyperkapnie zu erwarten. Bei einer bestehenden Eiweißverarmung des Blutserums ist der Anstieg der Plasmamenge unabhängig vom Ausgangswert des bestehenden Plasmavolumens. Für eine wirksame Volumenexpansion nach Albuminzufuhr ist der effektive basale onkotische Druck entscheidend. Immer kam es nach einer Albuminzufuhr zu einem deutlichen Abfall des Haematokritwertes.

Auch TEITLE 1963 und 1964 fand nur kurzdauernd anhaltende, signifikante, im Umfang aber geringe Anstiege der Albuminwerte nach i.v. Zufuhr von Humanalbumin bei Säuglingen. Daueреffekte ließen sich nicht erzielen.

Ein Vergleich unserer Serumeiweißbestimmungen mit den von COOKE gemachten Angaben ist schwer möglich, da von ihm keine genauen Angaben über die ermittelten G.E.W. bzw. den Umfang der erreichten Steigerung dieses Wertes gemacht wurden. Der Umfang der erzielten Erhöhung des Plasmaeiweißspiegels und die daraus von COOKE gefolgerte Beeinflußbarkeit der RDS-morbidität kann somit nur schwer beurteilt werden. Aus der klinischen, im Umfang aber größeren Nachuntersuchung der COOKEschen Befunde von FRAILLON u. KITCHEN 1962 sind in einer Graphik eine gewisse Anzahl der ermittelten G.E.W. in Beziehung zu den Geburtsgewichten dargestellt. Sie ließen sich jedoch rechnerisch nicht auswerten. Eine genaue Angabe über die ermittelten G.E.W. und Elektrophoresewerte der unbehandelten und vorbehandelten RDS-gefährdeten Frühgeborenen wurden nicht gemacht. Lediglich an einem einzigen Beispiel wird das typische Verhalten der G.E.W. dargestellt. Rechnerisch läßt sich aus den ange-

gebenen Werten ermitteln, daß von ihnen nach der i.v. Injektion einer Albuminmenge, die auch der von uns verabreichten Dosis entsprach, eine durchschnittliche Steigerung des G.E.W. von 0.46 g % bei den vorbehandelten Frühgeborenen erreicht wurde.

Setzt man voraus, daß die von COOKE erzielten Steigerungen der Bluteiweißspiegel bei den von ihm untersuchten Frühgeborenen sich in etwa gleichen Größenordnungen bewegten wie bei FRAILLON und KITCHEN, so war die erzielte Erhöhung des G.E.W. bei unseren vorbehandelten Versuchstieren mit 0.63 g % noch um 0.23 g % höher als die von COOKE und FRAILLON u. KITCHEN erreichten Steigerungen. In ihrem Effekt und ihrem Umfang müssen die erzielten Steigerungen des Serumproteinspiegels aber als etwa gleichartig angesehen werden.

COOKE schließt aus der Tatsache, daß bei seiner relativ kleinen Untersuchungsgruppe von 18 Frühgeborenen keines mit einem RDS verstarb, auf einen prophylaktischen Einfluß der i.v. verabreichten Albuminlösung auf die RDS-morbidität der Frühgeborenen. Während auch Mc MURRAY et al. 1948 einen günstigen Einfluß von Humanalbuminlösung auf die postpartale Entwicklung bzw. die Ausbildung von Erkrankungen sahen, konnten SMITH et al. 1950 einen solchen Effekt besonders auf die Oedembereitschaft der Frühgeborenen nicht erkennen.

Genauso wie FRAILLON u. KITCHEN. die von COOKE gemachten Angaben, daß niedrigen Gesamteiweißwerten eine prognostische Bedeutung beim RDS zukomme und sich die RDS-morbidität bzw. -mortalität durch prophylaktische Humanalbuminzufuhr beeinflussen lasse, nicht bestätigen konnten, so konnten auch wir aus den Befunden unserer histologischen Nachuntersuchung die Befunde von COOKE nicht sicher bestätigen. Wir sahen nur geringe Teileinflüsse.

Alle unsere Versuchstiere wiesen während des Versuches

deutliche Anzeichen für die Ausbildung eines experimentellen Membransyndroms auf, das sich am Versuchsende histologisch auch in allen Fällen bestätigen ließ. Bei der von uns vorgenommenen histologischen Auswertung beider Versuchstiergruppen konnte aus dem Schweregrad der untersuchten Lungengewebsveränderungen zwar in Bezug auf die Membranbildung ein Unterschied zwischen den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren gefunden werden. Die Membranbildung trat bei den vorbehandelten Versuchstieren zu einem etwas späteren Zeitpunkt auf (zeitliche Verschiebung von etwa 10 - 20 Std.), und die Tendenz zur Membranbildung war bei den unbehandelten Kontrolltieren deutlich stärker ausgebildet. Auch die Tendenz zur Oedembildung, die zu Beobachtungsbeginn nach 10 Std. bei beiden Versuchsgruppen in etwa gleichem Stärkegrad (vereinzelter Befall) nachweisbar war, nahm bei den nicht behandelten Kontrolltieren während der Versuchszeit stärker zu als bei den vorbehandelten Versuchstieren. In Bezug auf die für die Pathogenese des RDS wesentlich bedeutungsvollere Kongestion konnten wir keine Unterschiede erkennen. Zwar unterschieden sich die Versuchstiere im Schweregrad der Atelektasen zu Beginn des Versuches von dem der Kontrolltiere, doch am Versuchsende waren die Atelektasen gleich stark ausgebildet. Ein signifikanter Einfluß der prophylaktischen Albumininjektion auf den Verlauf des tierexperimentellen Membransyndroms läßt sich somit aus den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht ableiten. Wir konnten, wie schon FRAILLON u. KITCHEN klinisch, die Befunde von COOKE auch histologisch nicht ausreichend bestätigen.

Gegen unsere Befunde ließe sich argumentieren, daß ein Unterschied zu machen ist zwischen dem durch chronische intrauterine bzw. intranatale Asphyxie endogen hervorgerufenen RDS und einem exogen durch Hyperkapnie ausgelösten tierexperimentellen Membransyndrom. Wenn auch die

Hyperkapnie, wie sich herausgestellt hat, nur einen Teilfaktor in der RDS-genese darstellt, so finden sich doch gute Übereinstimmungen bezüglich der pathophysiologischen (Blutgasveränderungen) und histologischen Gewebsveränderungen mit dem RDS der Frühgeborenen. Zumindest für den in unserer Untersuchung betrachteten Untersuchungszeitraum von 40 Std. ergeben sich gute Übereinstimmungen des tierexperimentellen Membransyndroms mit dem RDS der Frühgeborenen (BÜCHERL u. KLOOS 1960, KEUTH 1962, KLOOS u. WULF 1962). Erst bei langdauernder Hyperkapnie ergeben sich infolge Anpassung der überlebenden Tiere Unterschiede zum echten Membransyndrom (MEMÖLLER u. SCHÄFER 1962).

Morbiditätsdifferenzen zwischen den RDS-gefährdeten Frühgeborenen und den Versuchstieren sind nicht wahrscheinlich, wie die tierexperimentellen Untersuchungen bei endogener Hyperkapnie im Dolantin/Luminal-Versuch von KEUTH 1962 und REYNOLDS et al. 1965 mittels intrapartaler Asphyxie durch Asphyxierung des Muttertieres ausgelösten tierexperimentellen RDS nachweisen konnten.

Wie schon oben erwähnt, konnten FRAILLON u. KITCHEN klinisch den von COOKE gesehenen Einfluß von prophylaktisch sofort p.p. verabreichter Humanalbuminlösung auf das RDS der Frühgeborenen nicht nachweisen, und auch wir sahen nur geringe Teileinflüsse.

Es ist denkbar, daß die von COOKE an einem relativ kleinen Untersuchungsgut von RDS-gefährdeten Frühgeborenen gewonnenen Befunde rein zufälliger Natur gewesen sind.

Dagegen sprechen jedoch die Untersuchungen von HARDIE et al. 1965 und FARRIAL et al. 1966. Sie fanden besonders signifikante Verminderungen der G.E.W. innerhalb der ersten sechs Lebensstunden postpartal bei den Frühgeborenen, die ein RDS entwickelten, im Gegensatz zu "normalen" Frühgeborenen. Ferner fanden sie enge

Korrelationen zwischen der Höhe der Serumproteinspiegel der Frühgeborenen und dem Gestationsalter, dem Reifegrad und dem Schweregrad des RDS. Diese Befunde werden auch durch die Untersuchungen von LIEBE et al. 1968 bestätigt.

Wie aus dieser Untersuchungen und auch aus der Arbeit von DEICHMILLER u. DIXON 1960 zu entnehmen ist, sind die gefundenen Eiweißdifferenzen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Reifedifferenzen bedingt, die sich in einer relativen Unfertigkeit speziell der Albumin- und beta-Globulinsynthese bei gleichzeitig bestehendem verstärkten Katabolismus der Frühgeborenen ausdrückt.

Nicht nur die relative Unvollkommenheit der Eiweißsynthese scheint eine Rolle zu spielen.

Auf eine deutliche Korrelation zwischen den herrschenden Blutgasverhältnissen und den Serumproteinen wies KAWAKAMI 1961 hin. Er konnte nachweisen, daß beim gesunden Erwachsenen schon nach kurzzeitiger induzierter Hypoxie bzw. Hypoxaemie signifikante Veränderungen der Serumproteine, speziell der Serumalbuminfraktion auftraten. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der induzierten Hypoxie und der Veränderung der Albuminfraktion und eine negative Korrelation zur Veränderung des Albumin/Globulin-Quotienten. Er folgerte daraus, daß beim Bestehen einer Hypoproteinaemie bzw. einer pathologisch bedingten Erniedrigung des Serumproteinspiegels die betroffenen Individuen schneller in hypoxische bzw. hypoxaemische Zustände (Ausbildung von Blut- und Gewebshypoxien) abgleiten könnten.

Zu ganz ähnlichen Befunden kamen auch LIEBE et al. 1968. Sie fanden bei ihren Frühgeborenen p.p. deutlich positive Korrelationen zwischen den gefundenen, sehr niedrigen Serumproteinwerten und den gleichzeitig herrschenden Blutgasverhältnissen dieser Kinder: Ausmaß der pCO_2-Erhöhung, der Verminderung des base excess

und des aktuellen p... Gegenüber den Veränderungen des pO_2 waren diese Korrelationen nicht so eindeutig nachweisbar.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, läßt sich vermuten, daß Frühgeborene mit niedrigen Serumproteinwerten bzw. in den ersten Lebensstunden p.p. schnell absinkenden G.E.W. leichter bzw. schneller in einen Zustand einer Asphyxie (Hypoxie und Acidose) und damit in eine ungünstigere Stoffwechselsituation abgleiten können als solche Frühgeborenen bzw. Neugeborenen mit höheren Ausgangswerten des G.E.W. oder als Frühgeborene, die sofort p.p. mit Proteinlösung vorbehandelt wurden (COOKE 1960) und somit in eine bessere Ausgangssituation gebracht wurden.

Die von COOKE gesehenen, günstigeren RDS-verläufe nach Anhebung des Serumproteinspiegels und auch die von uns gesehenen Teileinflüsse auf die histologischen Gewebsveränderungen beim tierexperimentellen RDS lassen auch eine andere Deutung möglich erscheinen, wenn die Injektionsergebnisse unter dem Gesichtspunkt des Schocks als einem Teilfaktor des RDS diskutiert werden und man sie dann als wirksame Schocktherapie deutet.

Schock als gewichtiger Teilfaktor im Rahmen des RDS, besonders des fortgeschritteneren RDS, wurde von verschiedenen Autoren zur Diskussion gestellt (GRUENWALD 1950, ROGERS u. GRUENWALD 1956, LANDAU 1961, KEUTH 1962 und 1965, HAUPT 1963 und 1967, EWERBECK 1967 u.a.).

Beim RDS wird es sich vornehmlich um normovolemische und hypovolemische Zustandsformen des Schocks handeln (HAUPT 1963).

Nach der heute allgemein anerkannten Auffassung ist der Schock nach der Definition von SCHNEIDER 1964 durch eine akute oder mehr oder weniger allgemeine Verminderung der Gewebsdurchblutung, die zur Hypoxie führt, bedingt. Dabei

sind die auftretenden metabolischen Veränderungen für die Schockgenese von entscheidender Bedeutung. Auch nach GELIN 1964 ist die haemodynamische Störung in Verbindung mit der Gewebshypoxie innerhalb der Schockgenese die Ursache, die zu den entscheidenden funktionellen und morphologischen Veränderungen beim Schock führt. Für ZIMMERMANN 1964 ist die metabolische Acidose in Verbindung mit einer Hypoxie der entscheidende Faktor bei der Schockentstehung.

Daß aber auch die beim RDS auftretenden Stoffwechselstörungen gerade im Verlaufe und in der Pathogenese des RDS eine ganz entscheidende Rolle spielen, ist bekannt (JAMES u. BURNARD 1961, KLOOS u. WULF 1961, RUDOLPF et al. 1961, USHER 1961, KARLSBERG et al. 1962 u. 1964, KEUTH 1962, 1965, 1967, 1968 u. 1969 u.a.).

Beim RDS steht besonders die metabolische Acidose (RAMAS u. LIGOU 1960, USHER 1961, KEUTH 1962 u. 1965, KEUTH u. ADENAUER 1964,u.a.) und die Hypoxie (KEUTH 1962 u. 1965, OHU et al. 1965 u. 1967 u.a.) im Vordergrund, ferner sind Ausdruck einer latenten bzw. progredienten Stoffwechselstörung eine deutliche Hyperkaliaemie (NICOLOPOULOS u. SMITH 1959, USHER 1959 u. 1961), eine Hyperphosphataemie (LYNCH et al. 1956, USHER 1961), ein Rest-N Anstieg (NICOLOPOULOS u. SMITH 1959, USHER 1961) und ein deutlicher Anstieg des Milchsäurespiegels im Blut (SALING 1966).

Neben diesen gewichtigen Faktoren sind wie beim Schock auch beim RDS anzutreffen: Hypotonie (RUDOLPH et al. 1961, USHER 1961, OHU et al. 1967), Hypothermie (GREGG u. BERNSTEIN 1961), Gerinnungsstörungen (HAUPT 1964, MARKARIAN et al. 1967 a und 1967 b, HATHAWAY et al. 1969), Veränderungen des Haematokrits (CLARK u. GAIRDNER 1960), Hypoproteinaemie (COOKE 1960, USHER 1961, MARKARIAN et al. 1966, HARDIE et al. 1967, LIEBE et al. 1969), Veränderungen der Lymphzirkulation und Protein-

konzentration der Lymphe (NORMAND et al. 1968) und Mikrozirkulationsstörungen in Form von Praestase und Stase (LEXOW 1961 und 1966).

Alle diese Veränderungen sind auch beim Schock nachweisbar und für die Pathogenese und den Verlauf des Schocks von entscheidender Bedeutung (BUCHBORN 1962, GELIN 1964, LASCH 1964, SCHNEIDER 1964, ZIMMERMANN 1964, 1965, HARDAWAY 1965 und 1967, BERGENZ 1965, NEUDEL et al. 1965, LUTZ 1965 und 1968, SCHÄFER 1965, SCHOEPPNER 1965, BERMAN et al. 1969).

Die beim RDS pathogenetisch wirksamen Vorgänge stellen sich in ähnlicher Form dar wie beim hypo- und normovolemischen Schock. Nach der zur Zeit herrschenden Auffassung wird das RDS durch eine latente, später progressive Asphyxie, die sich blutchemisch in einer Hypoxie und Acidose ausdrückt, in Verbindung mit Unreifefaktoren ausgelöst (COHEN et al. 1960, KEUTH 1965 und 1958, REYNOLDS 1965 u.a.).

Sie bedingt die im Mittelpunkt des pathophysiologischen und morphologischen Geschehens des RDS stehenden, zunächst lokalen, später generalisierten pulmonalen Perfusionsstörungen. Diese Perfusionsstörung ist wahrscheinlich durch eine Vasokonstriktion der kleinsten Gefäße bedingt. Diese wiederum wird wahrscheinlich vorwiegend durch Hypoxie und Acidose ausgelöst (NAEYE u. LETTS 1962, DAWES 1965, KEUTH 1965 und 1968, CHU et al. 1965 und 1967) oder/und durch eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen (NAHAS u. LIGOU 1960, CEEK u. ROWE 1960). Beim Anhalten der wohl vorwiegend metabolisch bedingten Perfusionsstörung kommt es zu einer weiteren Zunahme der haemodynamischen Störung. Sie drückt sich dann in einem Auftreten von Praestasen und Stasen im Kapillargebiet der Lunge aus (LEXOW 1961 und 1966), die zu einer ausgeprägten Kongestion des Lungengewebes Anlaß gibt. Dies führt dann u.a. zu einer Ein-

schränkung der respiratorischen Funktionen der Frühgeborenenlunge. Es treten dann infolge der respiratorischen Verteilungsstörung histologisch Atelektasen auf. Im Bereich der Stagnationsbezirke der Kapillaren kommt es zu Permeabilitätsstörungen. Unterstützt durch die Hypoxie und Acidose, in Verbindung mit den Unreifefaktoren und den veränderten Druckverhältnissen in den Kapillaren, kommt es zu einem Austritt von proteinreichem Exsudat (das vorwiegend aus Albuminen und Fibrin besteht) ins Interstitium und in den intraalveolären Raum (Beginn der Oedem- und Membranbildung).

Verbunden mit diesen verschlechterten rheologischen Eigenschaften des Blutes, die zu den morphologischen Veränderungen des Lungengewebes beim RDS den Anstoß geben, sind Veränderungen des Gerinnungssystems. Es kommt wahrscheinlich beim Anlaufen der Perfusions-(Mikrozirkulations-)störungen zur Auslösung des sog. sludge-Phaenomens. HIRSCH 1961 konnte tierexperimentell mittels Asphyxie ein sludge-Phaenomen auslösen. Neuerdings haben sich auch klinisch Anhalte dafür ergeben, daß es im Verlaufe des RDS zum Auftreten eines sludge-Phaenomens kommt. Es äußert sich zunächst in Form einer vermehrten Thrombozytenaggregation, im fortgeschritteneren Stadium in einer Erythrozytenaggregation (HATHAWAY et al. 1969).

Eng verbunden mit diesen Vorgängen sind stets Veränderungen des intravasalen Gerinnungssystems, die sich in einer Hyperkoagulabilität ausdrücken (MARKARIAN et al. 1967 a und 1967 b, STARK et al. 1968, HATHAWAY et al. 1969).

Wird die Perfusionsstörung mit den sie begleitenden Veränderungen nicht möglichst bald beseitigt, so kommt es zu einer weitgehenden Verlegung der peripheren Strombahn. Dies hat zur Folge, daß die Gewebshypoxie in der Lunge stark zunimmt und die metabolische Acidose

weiter vermehrt wird. Innerhalb der Stagnationsbezirke kommt es zu einer weiteren Verstärkung des anlaufenden Transsudationsprozesses und damit zu einem weiteren Abstrom von Plasmabestandteilen (Plasmaproteine und Plasmafibrinogen) ins Interstitium und in die Alveolen. Davon sind hauptsächlich die kleinmolekularen Albumine betroffen.

In Verbindung mit der zunehmenden Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation kommt es zu einer weiteren Zunahme der Gerinnungsstörung im Sinne der Verbrauchskoagulopathie (LASCH 1964, HATHAWAY et al. 1969), was sich klinisch in einer deutlich gesteigerten Viskosität (CLARK u. GAIRDNER 1960, GELIN 1964, LUTZ 1968) und einer Veränderung der Gerinnungsfaktoren bemerkbar macht (HAUPT 1964, MARKARIAN et al. 1967 a und 1967 b, HATHAWAY et al. 1969).

Es kommt also, wie diese gedrängte Darstellung zeigt, durch die intrauterin und/oder intrapartal ausgelöste, latente, primäre und später progredient chronisch werdende, sekundäre Asphyxie zu einer "dem Schock vergleichbaren Situation".

Von entscheidender Bedeutung für den Verlauf und den Ausgang des Membransyndroms ist der sich entwickelnde und pathogenetisch wirksame Circulus vitiosus zwischen der latenten, primären und der progredienten, chronisch werdenden, sekundären Asphyxie, in deren Gefolge Permeabilitätsstörungen und respiratorische Verteilungsstörungen auftreten. Letztere unterhalten dann ihrerseits wiederum die primäre Asphyxie.

Wie lassen sich nun unsere tierexperimentell gewonnenen Befunde in Bezug auf das Membransyndrom unter dem Gesichtspunkt des Schocks deuten?

Für Früh- und Neugeborene, die klinisch ein Membransyndrom entwickeln, ist ein ausgesprochen starker, postpar-

taler, statistisch signifikanter Abfall des Serumproteinspiegels nachgewiesen worden. Im Gegensatz dazu kommt es bei "normalen" Frühgeborenen, die kein RDS entwickeln, zwar auch zu einem p.p. Abfall der G.E.W.; bei ihnen ist der p.p. Abfall ebenfalls statistisch signifikant; er ist aber nicht im gleichen Ausmaß und Umfang nachweisbar (MARKARIAN et al. 1966, HARDIE et al. 1965 und 1968). Im übrigen wird auf die Literaturübersicht verwiesen.

Es ist nun anzunehmen, daß eine zum Teil auf intrauteriner bzw. intrapartaler Ursache (Asphyxie) beruhende Hypoproteinaemie, die auch in den ersten p.p. Lebensstunden (der kritischen Phase in der RDS-Pathogenese) weiter stark zunimmt, sich ungünstig auf den Ablauf des pathogenetisch wirksamen Circulus vitiosus des RDS auswirken bzw. in ihn eingreifen kann.

Es ist denkbar, daß der Faktor Hypoproteinaemie in einem gewissen, wenn auch nur geringen Umfang und Ausmaß in diesen Circulus vitiosus beim RDS verstärkend eingreift. Dies könnte etwa folgendermaßen geschehen: Der durch die Permeabilitätsstörung in Gang gesetzte Abstrom von Serumproteinen, und hier besonders der kleinmolekularen Albumine, aus den Kapillaren ins interstitielle Gewebe (Lymphsystem und extracellulärer Raum) und in die Alveolen, wird durch diese Hypoproteinaemie zusätzlich unterstützt und gefördert.

HARDIE et al. 1968 konnten gerade bei Frühgeborenen, die ein RDS entwickelten, eine sehr hohe Proteinkonzentration der Oedemflüssigkeit (1.0 - 2.5/100 ml) nachweisen, deren überwiegender Anteil Albumine waren.

Gefördert wird die ungünstige Situation ferner einmal durch die sich stetig ändernden Druckverhältnisse im Gewebe, durch die Vermehrung des extravasalen Proteinpools (Zunahme des KOD im Gewebe bei sinkendem intra-

kapillären bzw. intravasalen Druck), und zum anderen entscheidend durch die sich rasch ändernden metabolischen Gewebsverhältnisse (Gewebshypoxie und -acidose).

Unterstützend scheint sich bei den unreifen Frühgeborenen auch eine relative Insuffizienz der Lymphzirkulation auszuwirken. Wie HUMPHREY et al. 1967 im Tierexperiment zeigen konnten, besteht bei unreifen Lämmern nach dem Einsetzen der Atmung ein wesentlich geringerer Lymphabfluß aus den Lungen dieser Tiere als bei reifen Lämmern. NORELAND et al. 1968 konnten in Fortsetzung der Untersuchung von HUMPHREY et al. deren Befunde bestätigen und fanden ferner gerade bei den unreifen Lämmern, ohne daß die Tiere intrauterin oder vor dem Einsetzen der Atmung einer signifikanten Hypoxie, Hyperkapnie oder Acidose (= Asphyxie) ausgesetzt waren, ähnliche makroskopische und mikroskopische Bilder, wie sie vom RDS der Frühgeborenen bekannt sind.

Setzt man bei den RDS-gefährdeten Frühgeborenen ähnliche Verhältnisse voraus, so ist anzunehmen, daß die Extravasatbildung (Oedeme und Membranen) bei gleichzeitig bestehender Asphyxie und Hypoproteinaemie eher und schneller anläuft und bei postpartal weiter zunehmender Verminderung der Serumproteine die haemodynamisch ausgelöste Perfusions-(Mikrozirkulations-)störung weiter zunimmt. Dies bedingt aber einen weiteren Abstrom bzw. Austritt von Proteinkörpern aus dem intravasalen Raum (Abnahme der Pufferkapazität des Blutes) und führt damit zu einer weiteren geringen Verstärkung des Circulus vitiosus.

Außerdem scheint, bedingt durch die bestehende und zunehmende Hypoxie, ein zusätzlicher ungünstiger Einfluß auf den Serumproteinkata- und -anabolismus zu bestehen (KAWAKAMI 1961, LIEBE et al. 1968).

Unter diesen Gesichtspunkten ließen sich die gesehenen Teileinflüsse auf die Entwicklung der histologischen

Gewebsveränderungen beim tierexperimentellen Membransyndrom nach prophylaktisch vor Versuchsbeginn vorgenommener Albumininjektion wie folgt deuten:

Durch die Albumininjektion werden die vorbehandelten Versuchstiere (bzw. die RDS-gefährdeten Frühgeborenen) in eine bessere Ausgangssituation gebracht, um den progredienten pulmonalen Perfusionsstörungen mit all ihren pathophysiologischen und morphologischen Folgeerscheinungen besser begegnen zu können, die durch die experimentell (bzw. intrauterin und/oder intrapartal) in Gang gesetzte Asphyxie verursacht sind.

Durch die Erhöhung des Serumproteinspiegels kommt es zu einer Verbesserung der intravasalen Druckverhältnisse über die Erhöhung des KOD (SCHNEIDER u. PIPPIG 1962). Die latente bzw. progrediente Tendenz zum Abstrom, besonders der für die haemodynamischen Bedingungen des Blutes und die intravasalen Druckverhältnisse entscheidenden Albumine, wird auf diese Weise deutlich herabgesetzt bzw. unterbrochen. Der Exsudationsprozeß wird aufgehalten oder unterbrochen.

Die Folge ist ein verbesserter bzw. verstärkter Wiedereinstrom von Flüssigkeit aus dem interstitiellen und intraalveolären Raum in die Gefäße. Die in Gang befindlichen haemodynamischen Störungen im Lungengewebe, die als Mikrozirkulationsstörungen in Form der Praestase und Stase in Erscheinung treten, werden durch die deutlich verbesserten rheologischen Eigenschaften des Blutes nach der Albumininjektion vermindert bzw. vorübergehend unterbrochen und hinausgezögert. Es wäre durchaus vorstellbar, daß sich die Albuminwirkung nach der i.v. Injektion im Sinne eines sog. Anti-sludge-Effektes auswirkt.

Die verbesserte haemodynamische Situation nach der Injektion hat ihrerseits verbesserte Gasaustauschbedingungen zur Folge, die wiederum zu einer verbesserten

Durchblutung des pulmonalen Gewebes Anlaß gibt. Dafür sprechen auch die von VALLE 1961 gesehenen, verbesserten Atembedingungen (in Form eines "gasp") nach sofort p.p. verabreichten, intrafunikulären Plasma- bzw. Bluteinfusionen.

Durch die i.v. Albumininjektion kommt es in Verbindung mit der Erhöhung des Serumproteinspiegels zu einer Verstärkung der Pufferkapazität des Blutes.

Die Serumproteine sind neben dem Haemoglobin, den Bikarbonaten und Phosphaten des Serums eines der wichtigen Puffersysteme des Blutes (SCHNEIDER 1960, ZIMMERMANN 1965). Sie greifen entscheidend in den Pufferhaushalt und damit in die Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes des Blutes ein. Zwar ist die Pufferkapazität der Serumproteine im Gegensatz zu den übrigen Puffersystemen relativ gering und begrenzt. Die Serumproteine gewährleisten eine Bereitstellung von etwa 5 % Alkali (ZIMMERMANN 1965). Es ist jedoch vorstellbar, daß sich in einer kritischen Stoffwechselsituation, wie sie im Verlaufe einer Asphyxie auftritt, auch im Umfang geringe Verbesserungen der Pufferkapazität, wenn auch nur vorübergehend günstig auswirken. Die vermehrt anfallenden sauren Stoffwechselprodukte, als Folge der Mikrozirkulationsstörungen (Gewebshypoxie und -acidose), können verstärkt gebunden werden.

Es ist anzunehmen, daß zumindest vorübergehend eine Verbesserung der angespannnten Stoffwechselsituation geschaffen wird. Die Entwicklung der histologischen Gewebsveränderungen wird für eine gewisse Zeit aufgehalten und zeitlich verschoben. Der Schweregrad der histologischen Gewebsveränderung ist geringer.

Dafür würden unsere tierexperimentell gewonnenen Befunde in etwa sprechen; daß die Atelektasebildung bei den vorbehandelten Versuchstieren nach 10-stündiger Versuchsdauer geringer war als bei den unbehandelten Kontroll-

tieren; daß sich im Verlaufe des 40-stündigen Versuchs in Bezug auf den Schweregrad der Atelektasen jedoch eine Angleichung zwischen Kontroll- und Versuchstieren einstellte; daß die Oedem- und Membranbildung bei den Versuchstieren in einem geringeren Schweregrad auftrat als bei den Kontrolltieren und daß sich zeitlich eine Verschiebung des Auftretens der Oedeme und Membranen bei den Versuchstieren gegenüber den Kontrolltieren ergab.

Die von uns vorgenommenen Albumininjektionen können lediglich als eine "Prophylaxe" gegenüber einer dem Schock vergleichbaren Situation angesehen werden, die im Verlaufe des Membransyndroms bzw. des tierexperimentellen Membransyndroms auftritt und gegen die die prophylaktische Albumininjektion gerichtet ist.

Eine Prophylaxe in diesem Sinne gibt es jedoch beim Schock nicht und, wie unsere Versuchsergebnisse zeigen, auch beim tierexperimentellen Membransyndrom nicht.

II. Experimentelle Untersuchung (II.Teil) zur Wirksamkeit von Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl) beim tierexperimentellen Membransyndrom

1.) Problemstellung

In der Literatur wird häufiger über den Einsatz von pharmakologischen Substanzen beim RDS berichtet, die auf die Beeinflussung der Permeabilität des peripheren Gefäßsystems abzielen (CROSSE 1959, DAVIS 1961, KEUTH 1965 u.a.). Auf diese Weise soll der Transsudationsprozeß, der beim Membransyndrom vor dem Manifestwerden der morphologischen Gewebsveränderungen (Oedeme, Membranen und Haemorrhagien) durchlaufen werden muß, aufgehalten oder zumindest vermindert werden. Experimentelle Nachprüfungen solcher klinischen Maßnahmen liegen nicht vor.

Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl^{R}) wird von KEUTH u.a. in der klinischen Praxis bei Frühgeborenen als Prophylakticum gegeben. Aus der Literatur wird über eine ausgesprochen gute Wirksamkeit dieser Substanz bei Haemorrhagien verschiedenster Genese berichtet (SARTORI 1957, FRIEDLÄNDER 1959, BELLER 1961 u.a.).

Schon physiologisch neigen Frühgeborene häufiger als normale Neugeborene zum Auftreten von Haemorrhagien (WILLI 1951). Es ist bekannt, daß beim RDS asphyktisch bedingte, intraalveoläre und interstitielle Blutungen auftreten (ZIEGLER 1959, KLOSS u. WULF 1962, KEUTH 1965 u.a.).

Da der Angriffspunkt des Adrenochrom-monosemicarbazons im peripheren Gefäßsystem zu suchen ist, also dort, wo sich die morphologischen Veränderungen beim Membransyndrom zuerst abspielen und ausbilden, wäre es denkbar, daß mit Hilfe dieses Pharmakons eine Beeinflussung des Syndroms möglich wäre.

Deshalb sollte mit einer zweiten Tierserie der Versuch gemacht werden, die Wirksamkeit von Adrenochrom-monosemicarbazon, gemessen an dem Verhalten der typischen morphologischen Gewebsveränderungen (Kongestion, Atelektasen, Oedemen, hyalinen Membranen und Haemorrhagien) des Membransyndroms, beim tierexperimentellen Membransyndrom zu untersuchen.

2.) Methodik und Ergebnisse

Die experimentelle Untersuchung bei dieser Tierserie führten wir wiederum in Anlehnung an die von KEUTH 1962 angewandte Methodik durch. Das methodische Vorgehen bei dieser Untersuchung entsprach in allen wesentlichen Zügen dem der schon im ersten Teil unserer Untersuchung beschriebenen Methodik.

a.) Gasgemisch und Versuchsanordnung

Zur Auslösung des Membransyndroms bei den Versuchstieren wählten wir wiederum das Kohlensäure/Sauerstoff-Gasgemisch (Zusammensetzung: 12 % CO_2 und 88 % O_2), das fertig in Gasbomben abgefüllt war.

Die Zufuhr des Gasgemisches in die Versuchskammer erfolgte über ein Schlauchsystem. Die pro Minute einfließende Gasmenge betrug 4 - 5 Liter.

Zur Durchführung der Versuche wurden die Versuchstiere in die gleiche, 15 Liter fassende Versuchskammer eingesetzt (Beschreibung siehe I. Teil).

b.) Versuchstiere

Als Versuchstiere verwendeten wir wiederum neugeborene Meerschweinchen. In dieser Versuchsserie wurden insgesamt 58 Tiere untersucht. 41 Tiere dienten uns als Versuchstiere. Ihnen wurde vor Versuchsbeginn und gegebenen-

falls wiederholt (s.u.) eine Dosis Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl^{R}) gespritzt. 17 unbehandelte Tiere dienten uns als Kontrolltiere. Die neugeborenen Meerschweinchen wurden nach den gleichen Gesichtspunkten ausgewählt, wie in der vorausgegangenen Untersuchung.

c.) Eigenschaften und Dosierung der Testsubstanz: Adrenochrom-monosemicarbazon

Bei der in dieser Versuchsserie zu testenden pharmakologischen Substanz handelt es sich um einen Adrenalinabkömmling. Es ist ein Monosemicarbazonderivat des Adrenochroms, das unter dem Namen Adrenoxyl^{R} (in Deutschland hergestellt von der Firma Nordmark-Werke GmbH, Hamburg) im Handel ist.

Das Adrenochrom, eine Vorstufe des Adrenalin, und seine Derivate zeichnen sich durch interessante pharmakologische Eigenschaften aus. Die Substanz ist völlig atoxisch und weist keine der typischen Eigenschaften des Adrenalins auf. Es kommt zu keiner Blutdrucksteigerung, keiner sekundären Blutgefäßerweiterung, keiner Tachykardie oder Atemfrequenzerhöhung.

Seine pharmakologischen Eigenschaften lassen sich wie folgt beschreiben (STANGEL 1951 und 1953, FRIEDLANDER 1956 und 1959, SARTORI 1957, BELLER 1961, HAUSCHILD 1961, SELLIN 1965).

Das hervorstechendste Charakteristikum dieser Substanz ist es, daß es als Haemostyptikum wirkt. Die physiologischen Blutstillungsreaktionen werden beschleunigt. Entsprechend der Höhe der verabreichten Dosis werden normale und pathologisch verlängerte Blutungszeiten verkürzt. Die Gefäßwanddurchlässigkeit soll durch Erhöhung des Kapillarwiderstandes vermindert werden. Die Substanz kann sowohl oral als auch parenteral (s.c., i.m., i.v.) gegeben werden. Nebenerscheinungen sind nicht be-

kannt. Nach parenteraler Injektion erfolgt der Wirkungseintritt nach etwa 15 Minuten und die Wirkung der Substanz hält etwa 24 Std. an. Der physiologische Gerinnungsmechanismus des Blutes wird durch Adrenoxyl nicht beeinflußt.

Neben dieser haemostyptischen Wirkung besitzt das Adrenoxyl einen sog. muskeldynamischen Effekt. Das Adrenochrom und seine Derivate, als Oxydationsprodukte des Adrenalins, wirken als hochaktive Wasserstoffüberträger für bestimmte Oxydoreduktionsprozesse. Sie zeichnen sich durch ein hohes Redoxpotential aus und sind so in der Lage, besonders in katalytisch-fermentative Prozesse im Organismus einzugreifen. Das Adrenochrom zeichnet sich durch eine Förderung der Milchsäureoxydation, eine Hemmung der Glykolyse und durch eine Förderung des Glycogenaufbaues aus. Der Angriffspunkt des Adrenochroms und seiner Derivate (Adrenoxyl) liegt im Muskel. Eine Auswirkung auf das Nervensystem ist nicht bekannt geworden. Das Adrenoxyl fördert und verstärkt die physiologischen Vorgänge, besonders die Oxydoreduktionsprozesse des Kohlenhydratstoffwechsels des Muskels.

Die zu testende Substanz, Adrenoxyl, wurde den Versuchstieren intramuskulär (i.m.) in die Hinterläufe gespritzt. Von einer i.v. Injektion nahmen wir wegen der schon von der ersten Untersuchung her bekannten Schwierigkeiten bei den neugeborenen Meerschweinchen Abstand. Nach der Injektion unterwarfen wir die gespritzten Tiere, bevor sie in die Versuchskammer eingesetzt wurden, einer Wartezeit von 45 Min. Nach der i.v. Injektion tritt die volle Wirksamkeit der Substanz nach etwa 15 Min. ein. Wegen der längeren Resorptionszeit aus dem Muskelgewebe erhöhten wir die Wartezeit, um die Versuchstiere bei voller Wirksamkeit der Substanz in die Versuchskammer einsetzen zu können. Da die Wirkung der Substanz etwa 24 Std. anhält, wurde bei länger dauernden Versuchen die Adrenoxyldosis alle 20 Std. nachgespritzt, damit die Wirkung

der Substanz während der gesamten Versuchsdauer voll gewährleistet war.

Dazu mußten die Versuchstiere kurzzeitig aus der Versuchskammer entnommen werden. Während dieser Zeit wurden die Versuchstiere weiter mit dem aus der Kammer ausströmenden Gasgemisch beatmet. Nach der Injektion wurden die Tiere sofort wieder in die Versuchskammer eingesetzt.

In einem orientierenden Vorversuch testeten wir verschiedene unterschiedliche Adrenoxyldosierungen und deren Auswirkung auf das tierexperimentelle Membransyndrom. Vier neugeborene Meerschweinchen dienten uns als Kontrolltiere. Sie blieben unbehandelt. Zwölf neugeborene Meerschweinchen dienten uns als Versuchstiere. Sie wurden mit steigenden Adrenoxyldosen vorbehandelt, bevor sie in die Versuchskammer eingesetzt wurden.

Als niedrigste Dosis wählten wir die von KEUTH in der klinischen Praxis bei Frühgeborenen gegebene Adrenoxyldosis von 0.2 ml/kg KG der Versuchstiere. Vier Tiere wurden mit dieser Dosis vorbehandelt. Vier weitere Tiere wurden mit einer um das 5-fache gesteigerten Dosis von 1.0 ml/kg KG vorbehandelt. Eine letzte, vier Tiere umfassende Gruppe wurde mit einer um das 25-fache gesteigerten Dosis von 5.0 ml/kg KG vorbehandelt. Von diesen 16 Meerschweinchen wurden acht Tiere, 6 Versuchs- und 2 Kontrolltiere, 20 Std. (siehe Tabelle 12) und weitere acht Tiere, 6 Versuchs- und 2 Kontrolltiere, 40 Std. (siehe Tabelle 13) dem Gasgemisch ausgesetzt. In jeder dieser beiden Gruppen waren alle drei zu testenden Dosierungen vertreten.

Nach dem Versuchsende schien sich aus dem makroskopischen (siehe Abb. 7) und aus einigen orientierenden mikroskopischen Untersuchungen des Lungengewebes einiger Versuchstiere im Gegensatz zu denen der Kontrolltiere eine Wirksamkeit auf das tierexperimentelle Membransyndrom abzuzeichnen. Die Gruppe der Versuchstiere, die

mit der höchsten Adrenoxyldosis (5.0 ml/kg KG) vorbehandelt worden waren, schienen, gemessen an dem Schweregrad der makroskopischen und mikroskopischen Befunde,

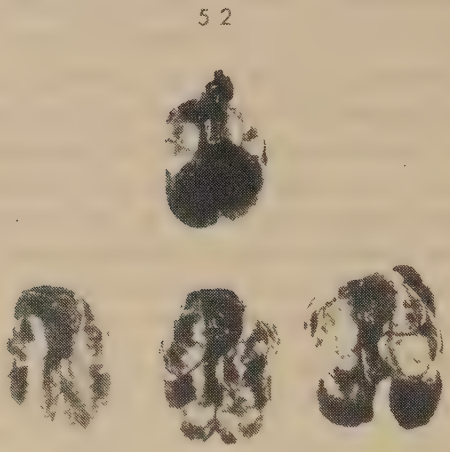


Abb. 7 (Erläuterungen siehe Diskussion)

ein deutlich günstigeres Verhalten, sowohl nach 20-stündiger, als auch nach 40-stündiger Versuchsdauer aufzuweisen als die Kontrolltiere.

Für den weiteren Verlauf unserer Untersuchung entschieden wir uns für die Dosis von 5.0 ml/kg KG Adrenoxyl.

d.) Versuchsdauer

Auch in dieser Versuchsserie untersuchten wir verschieden lange Zeiträume, um die Wirksamkeit des Adrenoxyl auf die Entwicklung der patho-morphologischen Gewebsveränderungen des tierexperimentellen Membransyndroms beurteilen zu können.

Da die Entwicklung der Lungengewebsveränderungen nach 48 Std. weitgehend abgeschlossen ist, untersuchten wir unterschiedlichste Zeiträume innerhalb der ersten 40 Std. nach dem Versuchsbeginn.

Es wurden folgende Zeiträume untersucht bzw. der Versuch nach 3, 5, 10, 15, 20 und 40 Std. beendet.

e.) Versuchsverlauf und Versuchsende
(Verhalten der Versuchstiere, Tötungsart)

Nach dem Durchlaufen der Wartezeit wurden die für den Versuch vorbereiteten Tiere in die Versuchskammer eingesetzt. Die Versuchstiere und die Versuchsanordnung wurden in regelmäßigen Abständen überprüft. Das Verhalten der Versuchs- und Kontrolltiere während des Versuchs entsprach dem der Meerschweinchen der vorausgegangenen Untersuchung. Keines der untersuchten Tiere dieser Serie verstarb vorzeitig im Versuch. Alle erreichten das jeweilige Versuchsende lebend. Nach dem Versuchsende wurden die Tiere einzeln aus der Versuchskammer entnommen und mit einer hochkonzentrierten Trapanallösung durch i.p. Injektion getötet. Bis zum Eintritt des Todes wurden die Versuchstiere weiter mit dem ausströmenden Gasgemisch beatmet. Die Tiere wurden dann sofort seziert. Beschreibung der Sektionstechnik siehe I. Teil. Während der Sektion wurden Blutproben zur Bestimmung der Blutgasverhältnisse nach der Mikromethode nach ASTRUP entnommen. Die entnommenen Meerschweinchenlungen wurden auf den Schweregrad der auftretenden Sple-

nisationen hin beurteilt und nach Bestimmung des Lungengewichtes sofort fixiert.

f.) Körper- und Lungengewichte

Das Körpergewicht der in dieser Tierserie untersuchten, neugeborenen Meerschweinchen schwankte zwischen 190 - 360 g. Daraus ergibt sich ein mittleres Körpergewicht für alle untersuchten Tiere von 274.3 g.

In der Gruppe der vorbehandelten Versuchstiere schwankte das Körpergewicht zwischen 200 - 360 g, woraus sich ein mittleres Körpergewicht von 274.4 g ergibt. In der Gruppe der unbehandelten Kontrolltiere lag das Körpergewicht zwischen 190 - 360 g, daraus errechnete sich ein mittleres Körpergewicht von 270.5 g.

Das Lungengewicht bei allen untersuchten Tieren bewegte sich zwischen 2.10 - 4.50 g. Daraus errechnete sich ein mittleres Lungengewicht von 3.14 g. Unterscheidet man zwischen der Gruppe der Versuchs- und Kontrolltiere, so liegt das mittlere Lungengewicht der Versuchstiere bei 3.30 g und das der Kontrolltiere bei 3.22 g.

Das relative Lungengewicht, das in Prozenten des Körpergewichtes angegeben wird, schwankte bei allen untersuchten Tieren zwischen 0.75 % und 1.77 %. Daraus ergibt sich ein mittleres relatives Lungengewicht von 1.20 %. Unterscheidet man auch hier zwischen der Gruppe der Versuchs- und der der Kontrolltiere, so liegt das mittlere relative Lungengewicht der Versuchstiere bei 1.57 % und das der Kontrolltiere bei 1.40 %. Das mittlere relative Lungengewicht war deutlich erhöht. Es lag über dem für neugeborene Meerschweinchen normalen Wert von 0.75 %. Betrachtet man Versuchs- und Kontrolltiere bezüglich des Verhaltens ihres relativen Lungengewichtes während des 40-stündigen Versuchszeitraumes, so ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen ihnen. Das relative Lungengewicht der Versuchstiere liegt nur geringfügig über dem der Kontrolltiere.

g.) Blutgasbestimmungen

Nach dem Versuchsende wurden stichprobenartig Blutgaswerte bei einigen Versuchs- und Kontrolltieren bestimmt. Ausgeführt wurden diese Untersuchungen nach der Mikromethode von ASTRUP. Die Blutgasverhältnisse können als guter Maßstab für die Entwicklung des Syndroms angesehen werden, auch des tierexperimentellen Hyperkapnie-Membransyndroms. Die von uns bestimmten Werte lagen alle innerhalb des Bereiches, der von KEUTH 1962 als typisch für Hyperkapnietiere angegeben wurde. Er gab folgende Bezugswerte an:
pH = 7.10 - 7.22, pCO_2 = 85 - 95 mmHg,
Standard-Bikarbonat = 21.5 - 32.0 maeq/l.
Als typisch anzusehende Beispiele für die von uns gemessenen Werte seien einige unserer Messungen hier wiedergegeben:
Versuchstier No. 46: pH = 7.19, pCO_2 = 93.0 mmHg,
Standard-Bikarbonat = 27.0 maeq/l.
Kontrolltier No. 52: pH = 7.18, pCO_2 = 98.5 mmHg,
Standard-Bikarbonat = 35.5 maeq/l.
Kontrolltier No. 97: pH = 7.23, pCO_2 = 85.0 mmHg,
Standard-Bikarbonat = 22.0 maeq/l.

Ähnliche Blutgaswerte wurden auch bei anderen Tieren gemessen. Auch die in der vorausgegangenen Untersuchung gemessenen Blutgaswerte waren ähnlich.

h.) Pathomorphologische Befunde
(Makroskopische Veränderungen)

Auch in dieser Versuchsserie trafen wir bei den untersuchten, neugeborenen Meerschweinchen in allen Fällen auf makroskopische Lungenveränderungen (Splenisation), wie sie für das tierexperimentelle Membransyndrom charakteristisch sind. Der Schweregrad, in dem die Splenisationen auftraten, war bei den einzelnen Tieren

sehr unterschiedlich. Er ist in den Übersichtstabellen 12 - 18 wiedergegeben. Im ersten Teil dieser Untersuchung wurde eine ausführliche Darstellung der makroskopischen Veränderungen gegeben. Es ergaben sich in dieser Untersuchung keine wesentlichen Unterschiede zu dem dort Gesagten. Wir verweisen an dieser Stelle darauf. Abbildung 7 stellt eine Serie von vier Meerschweinchenlungen dar, 1 Kontrolltier und 3 Versuchstiere, nach einer 40-stündigen Versuchsdauer.

i.) Histologische Methodik

Die histologische Aufarbeitung des bei der Sektion entnommenen Lungengewebes erfolgte nach der gleichen Methode, wie sie schon im ersten Teil dieser Untersuchung dargestellt wurde und kann dort nachgelesen werden.

k.) Histophathologische Befunde
(Mikroskopische Veränderungen)

Auch in dieser Versuchsserie trafen wir bei der histologischen Untersuchung immer auf ein mehr oder weniger stark ausgebildetes Membransyndrom mit den dafür typischen Lungengewebsveränderungen bei allen behandelten und unbehandelten Tieren.

Im ersten Teil der experimentellen Untersuchung ist eine ausführliche Darstellung der angetroffenen histologischen Gewebsveränderungen in dem entnommenen Lungengewebe gegeben worden. Wir stießen bei der histologischen Auswertung der Gewebeschnitte dieser Versuchsserie auf ähnliche Veränderungen, wie sie schon in der ersten Versuchsserie auftraten. Wir verweisen auf deren ausführliche Darstellung im ersten Teil.

l.) Methodik der Auswertung der histologischen Lungengewebsveränderungen

Bei der Auswertung der histologischen Schnitte dieser Tierserie war das Vorgehen das gleiche wie schon in der vorausgehenden Untersuchung. Ausgewertet wurde wiederum der Schweregrad, in dem die pulmonale Kongestion, die Atelektasen, intraalveolären und/oder interstitiellen Oedeme, pulmonalen hyalinen Membranen und intraalveolären und/oder interstitiellen Haemorrhagien bei den behandelten und unbehandelten Meerschweinchen auftraten. Auf die ausführliche Darstellung der von uns angewandten Auswertungsmethodik im ersten Teil wird verwiesen. In den nachfolgenden Tabellen sind die angetroffenen histologischen Lungengewebsveränderungen nach dem Schweregrad, in welchem sie bei den Versuchs- und Kontrolltieren aufgetreten waren, wiedergegeben. Aus diesen Einzelauswertungen wurden, entsprechend dem Vorgehen im ersten Teil der Untersuchung, representative histologische Befunde für jedes untersuchte Tier erstellt. Diese histologischen Befunde finden sich neben den übrigen Versuchsdaten in den Übersichtstabellen 12 - 18.

m.) Ergebnisse
(vollständige Tabellen der histologischen Einzelauswertung)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	43/1	++	++	++	(+)	(+)
	43/2	+++	++	++	(+)	(+)
	43/3	+++	++	++	(+)	(+)
	43/4	+++	++	++	ø	(+)
	43/5	++	++	+	+	+
L	43/1	+++	++	+	++	ø
	43/2	+++	++	+	(+)	(+)
	43/3	+++	++	++	(+)	ø
	43/4	+++	+++	++	++	+
	43/5	++	+++	++	++	+
R	44/1	+++	++	+	+++	+
	44/2	+++	++	+	+++	+
	44/3	+++	++	++	+++	+
	44/4	+++	++	+	+++	++
	44/5	+++	++	+	++	+
L	44/1	+++	++	++	++	ø
	44/2	-	-	-	-	-
	44/3	+++	+++	++	++	(+)
	44/4	++	++	++	+++	++
R	45/1	+++	++	+	(+)	+
	45/2	+++	++	+	(+)	+
	45/3	+++	++	+	ø	+
	45/4	+++	++	+	ø	++
	45/5	+++	++	+	ø	++
L	45/1	+++	++	+	ø	+
	45/2	+++	++	+	ø	++
	45/3	+++	++	+	ø	++
	45/4	+++	++	++	(+)	+
	45/5	+++	++	++	ø	(+)
R	46/1	+++	+	+	ø	+
	46/2	+++	+	+	ø	++
	46/3	+++	+	+	(+)	++
	46/4	++	++	+	ø	++
	46/5	+++	++	+	ø	++
L	46/1	+++	++	(+)	(+)	++
	46/2	++	+	(+)	ø	++
	46/3	+++	+	(+)	ø	++
	46/4	++	+	+	(+)	++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
L	47/1	+++	++	+	+++	+
	47/2	+++	++	++	++	(+)
	47/3	+++	+	++	++	+
	47/4	+++	++	++	++	(+)
	47/5	+++	++	++	++	ø
R	48/1	+++	+++	+	(+)	(+)
	48/2	+++	+++	(+)	+	++
	48/3	-	-	-	-	-
	48/4	+++	+++	+	+	(+)
	48/5	+++	++	+	+	+++
L	48/1	+++	+++	+	++	ø
	48/2	+++	+++	+	+	ø
	48/3	+++	+++	+	++	+
	48/4	+++	+++	++	++	(+)
	48/5	+++	+++	+	++	(+)
R	49/1	+++	++	+	ø	(+)
	49/2	+++	++	(+)	ø	(+)
	49/3	+++	++	+	ø	ø
	49/4	+++	++	(+)	ø	+
L	49/1	++	++	(+)	ø	++
	49/2	+++	++	(+)	ø	+
	49/3	+++	++	+	ø	ø
	49/4	+++	++	++	ø	(+)
R	51/1	++	++	++	++	++
	51/2	++	+++	++	+	+
	51/3	++	++	++	++	+
	51/4	++	++	++	+	++
	51/5	++	+++	++	+	+
L	51/1	+++	+++	+	+++	+
	51/2	++	++	+	+++	++
	51/3	+++	+++	++	+++	++
	51/4	+++	+++	++	+++	++
	51/5	++	+++	++	+++	++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	52/1	+++	+	+	++	(+)
	52/2	++	+	+	++	ø
	52/3	++	++	+	(+)	ø
	52/4	++	++	+	(+)	ø
	52/5	+++	++	(+)	(+)	ø
L	52/1	++	++	+	+++	(+)
	52/2	+++	++	++	++	ø
	52/3	+++	++	+	++	(+)
	52/4	+++	++	+	+++	+
	52/5	++	++	++	+++	(+)
R	53/1	+++	++	++	ø	++
	53/2	+++	++	++	ø	++
	53/3	++	+	+	ø	ø
	53/4	+++	+	++	ø	++
L	53/1	+++	+++	++	+	++
	53/2	+	++	+	+	++
	53/3	+++	++	++	+	++
	53/4	+++	++	++	(+)	++
	53/5	+++	++	+	(+)	+
R	54/1	+++	++	++	(+)	+
	54/2	+++	++	++	+	++
	54/3	+++	++	+	(+)	+
	54/4	++	++	+	(+)	++
	54/5	+++	++	+	+	(+)
L	54/1	++	+	(+)	(+)	(+)
	54/2	+++	+	(+)	ø	ø
	54/3	-	-	-	-	-
	54/4	++	+	(+)	ø	ø
	54/5	+++	+	(+)	ø	ø
R	55/1	+++	+	(+)	(+)	(+)
	55/2	+++	+	(+)	ø	(+)
	55/3	+++	+	(+)	ø	(+)
	55/4	+++	+	(+)	ø	ø
	55/5	+++	+	ø	ø	(+)
L	55/1	+++	+	+	(+)	ø
	55/2	+++	++	+	+	(+)
	55/3	+++	+	(+)	(+)	(+)
	55/4	+++	++	(+)	(+)	(+)
	55/5	+++	+	+	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	56/1	+++	+	+	ø	+
	56/2	+++	++	++	ø	ø
	56/3	+++	++	++	(+)	++
	56/4	+++	++	++	+	+
	56/5	+++	++	+	ø	++
L	56/1	+++	+++	++	+	++
	56/2	+++	++	++	++	+
	56/3	+++	++	++	++	+
	56/4	+++	++	++	+++	+
	56/5	+++	++	++	+++	+
R	57/1	+++	+++	+	+++	ø
	57/2	+++	+++	+	+++	(+)
	57/3	++	++	+	+++	ø
	57/4	++	+++	+	+++	ø
	57/5	++	+++	+	+++	(+)
L	57/1	++	+++	++	++	ø
	57/2	++	+++	++	+++	(+)
	57/3	++	+++	++	+++	(+)
	57/4	++	+++	++	+++	ø
R	58/1	++	+	+	ø	ø
	58/2	++	+	(+)	ø	ø
	58/3	++	+	+	ø	(+)
	58/4	+	+	++	++	+
	58/5	++	+	++	+	+
L	58/1	+	++	++	++	(+)
	58/2	+	++	++	+	ø
	58/3	++	++	++	+	(+)
	58/4	++	++	++	+	(+)
	58/5	++	++	++	+	ø
R	59/1	+++	++	+	(+)	+
	59/2	+++	+	+	ø	(+)
	59/3	+++	++	+	ø	ø
	59/4	+++	++	(+)	ø	(+)
	59/5	+++	+	+	ø	(+)
L	59/1	+++	++	(+)	ø	ø
	59/2	+++	++	(+)	ø	ø
	59/3	+++	++	(+)	ø	(+)
	59/4	+++	++	(+)	ø	+
	59/5	++	+	(+)	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	6o/1	++	++	++	+	+
	6o/2	+++	++	+	(+)	+
	6o/3	+++	++	++	++	+
	6o/4	+++	++	+	+	++
	6o/5	+++	++	+	(+)	+
L	6o/1	+++	++	++	(+)	+
	6o/2	+++	++	++	++	+
	6o/3	+++	++	++	++	+
	6o/4	+++	++	++	+	(+)
R	61/1	+++	++	++	+++	+
	61/2	++	+++	++	+++	+
	61/3	++	+++	++	++	+
	61/4	++	+++	++	+++	+
	61/5	++	+++	++	+++	(+)
L	61/1	+++	++	++	++	ø
	61/2	+++	++	+	++	ø
	61/3	++	++	+	+++	ø
	61/4	+++	++	++	++	ø
	61/5	+++	++	+	++	ø
R	62/1	+++	+++	+	(+)	(+)
	62/2	+++	+++	+	+	+
	62/3	+++	+++	+	(+)	(+)
	62/4	+++	+++	+	(+)	(+)
	62/5	+++	+++	++	+	+
R	63/1	+++	++	+	(+)	+
	63/2	+++	+++	++	+	+
	63/3	++	+++	+	(+)	+
	63/4	-	-	-	-	-
	63/5	+++	+++	+	(+)	+
L	63/1	+++	+++	(+)	(+)	+
	63/2	+++	+++	(+)	ø	+
	63/3	+++	+++	(+)	ø	+
	63/4	+++	+++	+	(+)	(+)
	63/5	+++	+++	(+)	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	64/1	+++	++	++	(+)	+
	64/2	+++	++	++	(+)	(+)
	64/3	+++	++	++	ø	+
	64/4	+++	++	+	(+)	(+)
	64/5	+++	++	++	(+)	(+)
L	64/1	++	+	+	(+)	(+)
	64/2	++	+	+	ø	+
	64/3	++	+	+	(+)	ø
	64/4	++	++	+	(+)	ø
	64/5	++	+	+	ø	ø
R	65/1	++	++	++	+++	ø
	65/2	++	++	++	+++	ø
	65/3	++	++	++	++	ø
	65/4	+++	++	++	+++	ø
	65/5	++	++	+++	+++	ø
L	65/1	++	+++	+++	+++	ø
	65/2	++	++	++	+++	ø
	65/3	++	++	++	++	ø
	65/4	+++	++	+++	+++	ø
	65/5	++	+++	++	+++	ø
R	66/1	+++	+++	++	+++	(+)
	66/2	+++	+++	+	++	(+)
	66/3	+++	+++	++	+++	+
	66/4	+++	+++	++	+++	(+)
	66/5	+++	+++	++	++	(+)
L	66/1	+++	+++	++	+++	+
	66/2	+++	+++	+	+++	(+)
	66/3	+++	+++	+	+++	ø
	66/4	+++	+++	+	+++	+
	66/5	+++	+++	+	+++	+
R	67/1	+++	+	+	ø	+
	67/2	+++	+	(+)	ø	+
	67/3	+++	+	(+)	ø	++
	67/4	+++	(+)	(+)	ø	++
	67/5	+++	+	+	ø	+
L	67/1	+++	+	+	ø	+
	67/2	+++	+	+	(+)	+
	67/3	+++	++	++	ø	++
	67/4	+++	++	+	ø	++
	67/5	+++	++	++	(+)	++

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	68/1	+++	+	+	(+)	+
	68/2	+++	+	+	(+)	+
	68/3	+++	++	+	(+)	+
	68/4	+++	+	++	+	+
	68/5	+++	+	++	+	+
L	68/1	+++	++	+	+	+
	68/2	+++	++	++	+	+
	68/3	+++	++	++	(+)	+
	68/4	++	++	++	+	+
	68/5	++	++	++	(+)	+
R	69/1	+++	++	(+)	ø	ø
	69/2	+++	++	(+)	(+)	Ø
	69/3	+++	++	+	(+)	ø
	69/4	+++	++	(+)	ø	ø
	69/5	+++	++	+	ø	ø
L	69/1	+++	++	(+)	ø	++
	69/2	+++	++	(+)	ø	++
	69/3	+++	++	ø	ø	++
	69/4	+++	++	(+)	ø	(+)
	69/5	+++	++	ø	ø	(+)
R	7o/1	+++	++	(+)	ø	ø
	7o/2	+++	++	ø	ø	ø
	7o/3	+++	++	ø	ø	ø
	7o/4	+++	++	ø	ø	ø
	7o/5	-	-	-	-	-
L	7o/1	+++	++	ø	ø	ø
	7o/2	+++	++	ø	ø	ø
	7o/3	+++	++	ø	(+)	ø
	7o/4	+++	++	ø	(+)	ø
	7o/5	+++	++	ø	(+)	ø
R	71/1	+++	+	(+)	+	ø
	71/2	+++	+	(+)	(+)	(+)
	71/3	+++	+	ø	(+)	ø
	71/4	+++	+	+	ø	ø
	71/5	+++	+	(+)	(+)	(+)
L	71/1	+++	++	(+)	ø	(+)
	71/2	+++	++	(+)	ø	(+)
	71/3	+++	+	(+)	ø	ø
	71/4	+++	+	(+)	ø	(+)
	71/5	+++	++	ø	ø	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	72/1	+++	++	ø	ø	(+)
	72/2	+++	++	ø	ø	+
	72/3	+++	+	ø	ø	+
	72/4	+++	+	ø	ø	(+)
	72/5	+++	+	ø	ø	ø
L	72/1	+++	++	ø	ø	(+)
	72/2	+++	+	ø	ø	ø
	72/3	+++	+	ø	ø	(+)
	72/4	+++	+	ø	ø	(+)
	72/5	+++	+	ø	ø	+
R	73/1	+++	++	Ø	ø	++
	73/2	+++	++	(+)	ø	+
	73/3	+++	++	(+)	ø	++
	73/4	+++	++	ø	ø	+++
	73/5	+++	++	ø	ø	+++
L	73/1	+++	++	(+)	ø	(+)
	73/2	+++	++	ø	ø	+
	73/3	+++	++	(+)	ø	++
	73/4	+++	++	ø	ø	+
R	74/1	-	-	-	-	-
	74/2	+++	++	(+)	ø	ø
	74/3	+++	+	(+)	ø	(+)
	74/4	+++	+	ø	ø	ø
	74/5	+++	+	(+)	ø	(+)
L	74/1	+++	++	(+)	(+)	+
	74/2	+++	++	(+)	(+)	(+)
	74/3	+++	++	ø	ø	(+)
	74/4	+++	++	(+)	(+)	ø
	74/5	+++	++	ø	(+)	+
R	75/1	+++	+	(+)	+	++
	75/2	+++	+	+	+	++
	75/3	+++	+	(+)	+	++
	75/4	+++	+	(+)	++	+
	75/5	+++	+	+	+	(+)
R	76/1	+++	++	+	+	(+)
	76/2	++	++	+	+	+
	76/3	+++	+	+	ø	ø
	76/4	+++	+	(+)	ø	ø
	76/5	+++	+	(+)	ø	ø

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	77/1	+++	++	+	+	+
	77/2	++	++	++	+	+
	77/3	+++	++	+	+	(+)
	77/4	++	++	+	+	ø
R	78/1	+++	+	(+)	ø	ø
	78/2	+++	+	ø	ø	ø
	78/3	+++	+	ø	ø	ø
	78/4	+++	+	ø	ø	ø
	78/5	+++	+	(+)	ø	ø
R	79/1	+++	++	+	ø	++
	79/2	+++	++	++	ø	+
	79/3	+++	++	+	ø	++
	79/4	+++	++	+	ø	++
	79/5	+++	++	++	ø	+
R	80/1	+++	++	ø	ø	(+)
	80/2	+++	++	(+)	ø	+
	80/3	++	++	ø	ø	+
	80/4	++	++	ø	ø	(+)
	80/5	++	++	ø	ø	ø
R	81/1	+++	++	ø	ø	ø
	81/2	+++	++	+	(+)	+
	81/3	+++	++	+	+	(+)
	81/4	+++	++	+	ø	+
	81/5	+++	++	+	ø	+
R	82/1	+++	++	+	+	(+)
	82/2	+++	++	+	++	(+)
	82/3	+++	++	++	++	(+)
	82/4	+++	+	+	++	(+)
	82/5	+++	+	(+)	++	+
R	83/1	+++	+++	ø	ø	(+)
	83/2	+++	+++	(+)	ø	+
	83/3	+++	+++	ø	ø	(+)
	83/4	+++	+++	(+)	ø	+
R	84/1	+++	+	(+)	ø	ø
	84/2	+++	++	+	+	(+)
	84/3	+++	+	(+)	+	++
	84/4	+++	++	(+)	(+)	(+)
	84/5	+++	++	(+)	(+)	(+)

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	85/1	+++	+	ø	ø	ø
	85/2	+++	+	ø	ø	(+)
	85/3	+++	+	ø	ø	(+)
	85/4	+++	+	ø	ø	ø
	85/5	+++	+	ø	ø	(+)
R	86/1	+++	++	+	ø	+
	86/2	+++	++	+	(+)	++
	86/3	+++	++	+	ø	+
	86/4	+++	++	+	ø	+
	86/5	+++	++	+	+	++
R	87/1	+++	+++	(+)	(+)	(+)
	87/2	+++	++	(+)	ø	ø
	87/3	+++	+++	(+)	ø	(+)
	87/4	+++	++	(+)	ø	(+)
	87/5	+++	+++	+	ø	ø
R	88/1	+++	++	(+)	ø	++
	88/2	+++	++	(+)	+	++
	88/3	+++	++	+	ø	+
	88/4	+++	++	(+)	ø	+
	88/5	+++	++	(+)	(+)	+
R	89/1	+++	+	(+)	ø	(+)
	89/2	+++	+	(+)	ø	(+)
	89/3	+++	+	(+)	ø	(+)
	89/4	+++	+	ø	ø	(+)
	89/5	+++	+	(+)	(+)	+
R	9o/1	+++	++	ø	ø	+
	9o/2	+++	++	(+)	(+)	+
	9o/3	+++	++	(+)	ø	(+)
	9o/4	+++	++	(+)	ø	ø
	9o/5	+++	++	(+)	ø	(+)
R	91/1	+++	+	(+)	+	+
	91/2	+++	+	(+)	+	(+)
	91/3	+++	+	(+)	(+)	(+)
	91/4	+++	+	(+)	(+)	+
	91/5	+++	+	+	(+)	+

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	92/1	+++	+	+	ø	+
	92/2	+++	++	(+)	(+)	++
	92/3	+++	+	+	ø	+
	92/4	+++	+	(+)	(+)	++
	92/5	+++	+	(+)	ø	++
R	93/1	+++	++	+	ø	++
	93/2	+++	++	+	ø	++
	93/3	+++	++	+	(+)	++
	93/4	+++	++	+	ø	++
	93/5	+++	++	(+)	(+)	++
R	94/1	+++	+	ø	ø	+
	94/2	+++	+	(+)	(+)	(+)
	94/3	+++	+	+	(+)	+
	94/4	+++	++	(+)	(+)	+
	94/5	+++	++	+	(+)	+
R	95/1	+++	++	+	+	(+)
	95/2	+++	++	++	++	+
	95/3	+++	++	++	+	(+)
	95/4	+++	++	+	+	(+)
	95/5	+++	++	++	++	+
R	96/1	+++	++	(+)	(+)	(+)
	96/2	+++	++	(+)	(+)	ø
	96/3	+++	++	(+)	ø	(+)
	96/4	+++	++	(+)	ø	+
	96/5	+++	++	+	(+)	+
R	97/1	+++	++	++	++	+
	97/2	+++	++	++	++	++
	97/3	+++	++	++	++	++
	97/4	+++	+++	++	++	++
	97/5	+++	++	++	+	++
R	98/1	+++	++	+	+++	++
	98/2	+++	++	+	+++	++
	98/3	+++	++	+	+++	++
	98/4	+++	++	+	+++	+
	98/5	+++	++	++	+++	++
R	99/1	+++	++	+	++	+
	99/2	+++	++	+	+	+
	99/3	+++	++	+	+++	+
	99/4	+++	++	+	+++	+
	99/5	+++	++	+	+++	+

	No.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
R	1oo/1	+++	++	++	++	(+)
	1oo/2	+++	++	+++	(+)	ø
	1oo/3	+++	++	++	+	ø
	1oo/4	+++	++	+++	+	ø
	1oo/5	+++	++	+++	++	ø

n.) Statistische Untersuchung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Auch die bei der Untersuchung dieser Tierserie erhobenen Lungengewebsveränderungen der vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere (siehe Übersichtstabellen 14 - 18) wurden einer statistischen Überprüfung unterzogen. Es sollte wiederum der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der jeweiligen untersuchten Lungengewebsveränderung (Kongestion, Atelektasen, Oedeme, hyaline Membranen und pulmonale Haemorrhagien) und der Zeit (Versuchsdauer), der 31 bzw. 30 (n = 31 bzw. 30) mit Adrenoxyl vorbehandelte Versuchstiere und 24 bzw. 23 (n = 24 bzw. 23) unbehandelte Kontrolltiere dem Gasgemisch ausgesetzt waren, statistisch interpretiert werden.

Die Befunde von neun Kontrolltieren aus dem Albuminversuch wurden übernommen und in die Berechnung mit einbezogen, um den Umfang des statistischen Materiales zu vermehren. In Tabelle 11 ist der jeweilige Schweregrad der untersuchten Lungengewebsveränderungen in Zahlenwerten, getrennt nach Versuchs- und Kontrolltieren, in Abhängigkeit von der Versuchsdauer wiedergegeben. Dieses Zahlenmaterial diente uns als Grundlage für die statistische Berechnung. Da es sich auch in diesem Fall um gruppierte Stichproben (histologische Befunde) Yi handelte, die zu verschiedenen Zeitpunkten Xi gemacht wurden, führten wir die statistische Untersuchung wiederum mit Hilfe einer linearen Regression durch. Das methodische Vorgehen entsprach vollkommen dem der vorausgegangenen Untersuchung. Berechnet wurden wiederum die Regressionsgeraden und die Korrelationskoeffizienten r. Durchgeführt wurde ein Linearitätstest der Regressionsfunktion. Die Regressionsgeraden von Versuchs- und Kontrolltieren wurden mittels eines Parallelitätstestes miteinander verglichen und der Abstand

X / Y	VERSUCHSDAUER in STUNDEN.									
	5 STD.		10 STD.		15 STD.		20 STD.		40 STD.	
	Vers.T.	Kont.T.	Vers.T.	Kont.T.	Vers.T.	Kont.T.	Vers.T.	Kont.T.	Vers.T.	Kont.T.
SCHWEREGRAD der LUNGENVERÄNDERUNG in ZAHLENWERTEN	KONGESTION									
	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.8	4.0	4.0	4.0
	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.8	4.0	4.0	4.0
	4.0		4.0	3.4	4.0	4.0	3.8	4.0	3.6	3.9
	4.0		4.0	3.0	4.0		3.6	3.9	3.5	3.7
	4.0		4.0	2.3	4.0		3.3	3.8	3.2	3.7
			4.0		4.0			3.5		3.5
			4.0		4.0					3.2
			3.5		3.8					
	20.0	8.0	31.5	16.7	31.8	12.0	18.3	23.2	18.3	26.0
	ATELEKTASEN									
	3.0	2.6	3.6	3.0	3.0	4.0	3.8	3.8	4.0	3.2
	3.0	2.4	3.0	3.0	3.0	3.2	3.0	3.4	4.0	3.1
	3.0		3.0	3.0	3.0	2.0	2.6	3.1	3.8	3.0
	2.3		3.0	1.1	3.0		2.6	3.0	3.4	2.8
	2.2		3.0	2.0	2.6		2.4	3.0	2.5	2.2
			2.0		2.4			2.6		2.2
			2.0		2.0					2.0
			2.0		1.4					1.7
	13.5	5.0	21.6	12.1	20.4	9.2	14.4	18.9	17.7	20.2
	ALVEOLÄRES OEDEM									
	2.6	1.2	2.2	1.6	3.8	3.0	2.6	2.6	2.7	3.3
	1.8	0.6	2.0	1.3	2.6	0.5	2.4	2.4	2.5	2.4
	1.5		1.6	1.2	2.4	0.4	2.4	2.1	2.4	2.2
	0.4		1.2	0.8	2.2		1.6	2.0	2.2	2.1
	0.0		1.2	0.1	2.0		1.6	1.6	1.8	2.0
			0.8		1.6			1.4		2.0
			0.8		1.2					1.5
					0.0					1.1
	6.3	1.8	11.0	5.0	15.8	3.9	10.6	12.1	11.6	16.6
	HYALINE MEMBRANEN									
	2.4	0.8	2.2	0.6	4.0	2.8	2.0	2.1	3.8	3.8
	0.4	0.4	2.0	0.6	3.4	0.0	1.5	2.0	3.8	3.5
	0.4		1.4	0.1	2.8	0.0	0.8	0.7	3.5	2.8
	0.0		0.6	0.0	2.2		0.7	0.1	1.4	2.4
	0.0		0.6	0.0	1.2		0.3	0.0	0.8	1.7
			0.2		1.2			0.0		1.0
			0.2		0.0					0.4
			0.2		0.0					0.2
	3.2	1.2	7.4	1.3	14.8	2.8	5.8	4.9	13.3	15.8
	PULMONALE HAEMORRHAGIEN									
	3.0	1.8	2.4	2.0	2.6	2.6	2.8	2.8	1.4	2.5
	2.6	0.8	2.4	1.4	2.6	1.5	2.5	1.4	1.4	2.0
	2.4		1.6	1.2	2.0	0.0	2.0	1.1	1.4	2.0
	1.4		1.4	1.2	1.5		2.0	1.0	1.3	0.7
	1.1		1.2	0.5	1.2		1.7	0.9	0.4	0.7
			1.2		0.6			0.3		0.6
			1.0		0.6					0.4
			0.6		0.2					
	10.5	2.6	11.8	6.3	11.3	4.1	11.0	7.5	5.9	8.9

Tabelle 11

Symptom	Tiergruppe	N	Mittelwerte $\bar{x}$	Mittelwerte $\bar{y}$	Summe d. Quadrate u. Produkte S_{xx}	S_{yy}	S_{xy}	Regressionsgleichung $y = a + bx$	Korrelationskoeffizient	Parallelität n	Parallelität $F_{(1,n_i)}$
Kongestion	VT	31	16.9354	3.8677	3833.8710	1.5678	-40.5645	$y = 4.0455 - 0.0105x$	-0.5232	51	0.8902
	KT	24	22.7083	3.6916	4048.9584	5.0384	-12.9583	$y = 3.7642 - 0.0032x$	-0.0907		
Atelektasen	VT	31	16.9354	2.8258	3833.8710	11.9994	101.9517	$y = 2.3771 + 0.0265x$	0.4753	51	4.7093
	KT	24	22.7083	2.7250	4048.9584	10.3850	-15.1250	$y = 2.8090 - 0.0037x$	-0.0737		
Oedeme	VT	30	17.1667	1.8033	3784.1667	20.9897	113.7834	$y = 1.2884 + 0.0300x$	0.4037	50	0.0099
	KT	24	22.7083	1.6416	4048.9584	15.6784	128.7917	$y = 0.9195 + 0.0318x$	0.5111		
Hyaline Membranen	VT	31	16.9354	1.4193	3833.8710	49.5884	204.8388	$y = 0.5150 + 0.0534x$	0.4697	51	0.0240
	KT	24	22.7083	1.0833	4048.9584	34.4934	200.5834	$y = -0.0407 + 0.0495x$	0.5367		
Haemorrhagien	VT	31	16.9354	1.6290	3833.8710	17.3839	-59.2419	$y = 1.8898 - 0.0015x$	-0.2294	50	0.7124
	KT	23	21.9565	1.2782	3736.9566	13.0592	-2.0217	$y = 1.2891 - 0.0005x$	-0.0091		

Tabelle 11 a

Ergebnisse der statistischen Untersuchung der histologischen Lungengewebsveränderungen (Kongestion, Atelektasen, Oedeme, hyaline Membranen und pulmonale Haemorrhagien) der mit Adrenoxyl vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere.
Wiedergegeben wird die Anzahl der untersuchten Tiere N, die Mittelwerte $\bar{x}$ und $\bar{y}$, die Summe der Quadrate und Produkte, die zugehörige Regressionsgleichung, der Korrelationskoeffizient r und der Vergleich der Regressionsgeraden von Versuchs- und Kontrolltieren untereinander. n = Freiheitsgerade, F = Varianzverhältnis.

der Regressionsgeraden in der y-Richtung (Schweregrad) auf ihre Signifikanz geprüft.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnung sind in Tabelle 11 a in einer zusammenfassenden Darstellung wiedergegeben. Die Abb. 8 und 8 a bis 12 und 12 a erläutern die Ergebnisse der statistischen Untersuchung in Form einer graphischen Darstellung (Streuungsdiagramme).

3.) Diskussion

a.) Histologische Befunde der vorbehandelten Versuchstiere und der unbehandelten Kontrolltiere

In Tabelle 12 und 13 sind die von uns ermittelten Befunde der im Vorversuch mit steigenden Adrenoxyldosierungen vorbehandelten Versuchstiere und die der unbehandelten Kontrolltiere zusammengestellt. Alle Tiere erreichten das Versuchsende lebend.

Nach 20-stündiger Versuchsdauer, siehe Tabelle 12, ergaben sich unterschiedliche Befunde sowohl zwischen den Versuchs- und den Kontrolltieren, als auch innerhalb der Dosierungsgruppen. Gemessen an der Stärke der makroskopischen Veränderungen (Splenisationsgrad) wiesen die mit der niedrigsten Dosis von 0.2 ml/kg KG und die mit einer um das Fünffache gesteigerten Dosis von 1.0 ml/kg KG vorbehandelten Versuchstiere einen etwa gleichen Stärkegrad auf wie die Kontrolltiere. Ein deutlicher Unterschied war dagegen bei den Versuchstieren zu erkennen, die die höchste Adrenoxyldosis von 5.0 ml/kg KG erhalten hatten. Hier waren die Splenisationen nur sehr gering und vereinzelt vorhanden. Das mittlere relative Lungengewicht unterschied sich in allen Versuchsgruppen auch gegenüber den Kontrolltieren nur geringfügig. In allen Fällen war es gegenüber dem Normwert erhöht. Eine Änderung mit steigender Dosierung war nicht zu erkennen.

Die histologische Auswertung in den beiden mit der niedrigsten Adrenoxyldosis vorbehandelten Gruppen der Versuchstiere und bei der Gruppe der Kontrolltiere ergab etwa sich entsprechende Befunde. Bei allen diesen Tieren war eine fast totale, zumindest jedoch sehr starke Kongestion im Lungengewebe anzutreffen. Die Atelektasebildung war bei den Versuchstieren vorwiegend mittel-schwer. Bei den Kontrolltieren war eine starke Kongestion nachweisbar. Unterschiede ergaben sich in der Oedem- und Membranbildung. Bei den Versuchstieren waren die Oedeme vorwiegend mittel-schwer. Bei den Kontrolltieren konnte der Schweregrad der Oedeme als leicht bezeichnet werden. Während die Membranbildung in der niedrigsten Dosierungsgruppe unterschiedlich war (fehlender oder mittelschwerer Befall), waren nur beginnende und leichte Membranbildungen bei den Versuchstieren mit der fünffach erhöhten Adrenoxyldosis vorhanden. Bei den Kontrolltieren fehlten Membranen, oder der Befall war vereinzelt und leicht. Bei allen diesen Tieren traten pulmonale Haemorrhagien in unterschiedlichsten Stärkegraden auf. Die Blutungen waren überraschenderweise bei den Kontrolltieren nur vereinzelt und sehr gering, bei den vorbehandelten Tieren dagegen waren sie in allen Fällen verstärkt, in leichter und mittel-schwerer Form anzutreffen.

Die Versuchstiere, die mit der höchsten Dosis vorbehandelt worden waren und makroskopisch die geringsten Befunde aufwiesen, zeigten mikroskopisch stärker als erwartet Gewebsveränderungen. Auch bei ihnen war nach dem Versuchsende die Kongestion mittel-schwer bis total. Die Atelektasen traten in leichter bis mittel-schwerer Form auf. Die Oedembildung war leicht, eine Membranbildung fehlte oder war nur in vereinzelten Fällen nachzuweisen. Sie war dann im Beginn befindlich. Pulmonale Haemorrhagien waren in dieser Dosierungsgruppe bei den vorbehandelten Versuchstieren deutlich gegenüber den Kontrolltieren gesteigert und ebenfalls stärker als er-

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation	Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere											
45	240	3.40	1.42	0.2	1/5	20	+++	++	+	Ø	+
51	250	4.30	1.31	0.2	1/2 3/4	20	++	+++	++	++	++
43	290	3.80	1.31	1.0	1/4 1/4	20	+++	++	++	+	(+)
56	290	3.10	1.06	1.0	1/4 1/2	20	+++	++	++	+	+
53	340	4.30	1.26	5.0	1/8	20	++	++	+	(+)	+
46	260	3.70	1.42	5.0	0	20	+++	+	+	Ø	++
Kontrolltiere											
49	220	3.00	1.36	-	1/2	20	+++	++	+	Ø	(+)
48	230	3.30	1.30	-	1/4 1/3	20	+++	+++	+	+	(+)

Tabelle 12

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von sechs, mit steigenden Dosen von Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen und von zwei unbehandelten Meerschweinchen nach 20-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom des Vorversuches.

wartet.

In Tabelle 13 sind die Befunde aller Tiere des Vorversuches zusammengefaßt, bei denen der Versuch nach 40 Std. beendet wurde. Das Kontrolltier No. 50 wurde histologisch nicht ausgewertet, da eine starke Blutaspiration stattgefunden hatte. Eine exakte Befunderhebung war hier nicht möglich.

In dieser, der ersten völlig gleichenden Testserie von Versuchs- und Kontrolltieren wurden makroskopische und mikroskopische Befunde in verstärktem Maße angetroffen. Im Prinzip ergab sich aber ein ähnliches Verhalten der Befunde, wie sie schon nach 20-stündiger Versuchsdauer angetroffen worden waren. Die Gewebsveränderungen des Versuchstieres No. 57 wichen allerdings stark von denen der übrigen Tiere dieser Serie ab. Es wurden makroskopisch die zuvor deutlichen Unterschiede in den Befunden zwischen den vorbehandelten Versuchs- und den unbehandelten Kontrolltieren in dieser Testserie nicht in gleichem Ausmaß nachgewiesen. Der Splenisationsgrad aller Versuchstiere dieser Serie war etwa gleich stark. Das Kontrolltier wies deutlich stärkere Splenisationen auf. Abb. 7 zeigt eine Zusammenstellung von vier Meerschweinchenlungen aus dieser Tierserie. Es sind das Versuchstier No. 58 (Dosis: 0.2 ml/kg KG), Versuchstier No. 44 (Dosis: 1.0 ml/kg KG), Versuchstier No. 54 (Dosis: 5.0 ml/kg KG) und das Kontrolltier No. 52. Es ist gut zu erkennen, daß der makroskopische Befund (Splenisationsgrad) bei dem Kontrolltier stärker ausgebildet ist als bei den vorbehandelten Versuchstieren. Sie weisen einen fast gleichen Splenisationsgrad untereinander auf.

Auch in dieser Serie unterschieden sich die Versuchstiere in ihrem mittleren relativen Lungengewicht innerhalb der Dosierungsgruppen und der Gruppe der Kontrolltiere nicht wesentlich voneinander. In allen Fällen

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation	Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere											
47	250	3.30	1.22	0.2	1/5 1/4	40	+++	++	++	++	(+)
58	240	2.60	1.08	0.2	1/4	40	++	+	++	+	(+)
44	290	3.70	1.27	1.0	1/4 1/4	40	+++	++	+	++	+
55	300	3.20	1.06	1.0	1/4 1/5	40	+++	+	(+)	(+)	(+)
54	360	4.50	1.25	5.0	1/3 1/4	40	+++	+	+	(+)	(+)
57	260	4.30	1.65	5.0	3/4	40	++	+++	+	+++	Ø
Kontrolltiere											
52	230	3.40	1.33	-	1/4 1/4	40	++	++	+	++	(+)
50	220	2.70	1.23	-	3/4	40	entfällt wegen zu starker Blutaspiration.				

Tabelle 13

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von sechs, mit steigenden Dosen von Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen und von zwei unbehandelten Meerschweinchen nach 40-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom des Vorversuches.

waren die ermittelten Werte deutlich über die Norm erhöht.

Betrachtet man die histologischen Befunde, so finden sich auch in dieser Serie ähnliche Befunde wie bei der zuvor besprochenen Tierserie. Bei allen vorbehandelten Versuchstieren war eine fast totale Kongestion des Lungengewebes anzutreffen. Die Atelektasen in den niederen Dosierungsgruppen erschienen stärker ausgebildet als in den höheren Dosierungsgruppen. Einer mittelschweren Atelektasebildung hier, stand eine leichte und beginnende dort gegenüber.

Die Entwicklung der pulmonalen Oedeme war ähnlich. Einer deutlich mittel-schweren Oedembildung in der niedrigsten Dosierungsgruppe stand eine beginnende, nur leichte Oedembildung bei den Versuchstieren gegenüber, die mit einer höheren Adrenoxyldosis vorbehandelt worden waren. Auch die Membranbildung war bei den Versuchstieren, die mit der niedrigeren Dosis vorbehandelt worden waren, stärker ausgebildet als bei den Tieren, die eine höhere Dosis erhalten hatten. Pulmonale Haemorrhagien waren in dieser Serie fast einheitlich nur vereinzelt und leicht bei den Versuchs- und Kontrolltieren vorhanden.

Der histologische Befund des ausgewerteten Kontrolltieres No. 52 entsprach dem der Versuchstiere, die mit der niedrigsten Adrenoxyldosis vorbehandelt worden waren in etwa:
Mittel-schwere bis starke Kongestion, eine mittelschwere bis starke Atelektasebildung, die Oedembildung war leicht, die Membranbildung mittel-schwer, vereinzelte Haemorrhagien traten auf.

Der sich in diesem Vorversuch andeutende Einfluß des Adrenoxyls auf die Entwicklung der makroskopischen wie mikroskopischen Gewebsveränderungen bei sehr hoher Do-

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation	Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere											
69	330	3.20	1.06	5	1/4	3	+++	++	(+)	ø	(+)
71	330	3.00	1.11	5	1/4 1/4	3	+++	+	(+)	ø	(+)
72	250	2.80	1.12	5	1/4	5	+++	+	ø	ø	(+)
73	250	3.00	1.20	5	1/2	5	+++	++	ø	ø	++
92	220	2.80	1.25	5	1/3 1/2	5	+++	++	(+)	ø	+
93	220	2.70	1.22	5	1/3	5	+++	++	+	ø	++
95	220	3.60	1.64	5	1/3	5	+++	++	++	+	(+)
Kontrolltiere											
70	290	3.00	1.03	-	3/4	3	+++	++	ø	ø	ø
74	300	2.90	0.96	-	2/3	5	+++	++	(+)	ø	(+)
94	190	2.90	1.52	-	0	5	+++	+	(+)	(+)	+

Tabelle 14

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von sieben, mit Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 5.0 ml/kg KG) und von drei unbehandelten Meerschweinchen nach 3 und 5-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

sierung wurde in mehreren Tierserien genauer untersucht. Es sollte geprüft werden, ob der gesehene Unterschied tatsächlich bestand oder nur rein zufällig war. Falls er tatsächlich bestand, sollte weiter beobachtet werden, wie sich diese Substanz auf die Entwicklung der typischen Lungengewebsveränderungen auswirkte.

Alle Versuchstiere wurden bei den weiteren Versuchen mit einer Dosis von 5.0 ml/kg KG vorbehandelt. Als Kontrolltiere dienten wieder unbehandelte Meerschweinchen.

Die Entwicklungstendenz des tierexperimentellen Membransyndroms bei den vorbehandelten und nicht behandelten neugeborenen Meerschweinchen überprüften wir, indem wir den Versuch nach 3 Std. und 5 Std. (Tab. 14), nach 10 Std. (Tab. 15), nach 15 Std. (Tab. 16), nach 20 Std. (Tab. 17) und nach 40 Std. (Tab. 18) beendeten.

In Tabelle 14 sind die Befunde von sieben Versuchs- und drei Kontrolltieren zusammengestellt, die nach 3- und 5-stündiger Versuchsdauer getötet wurden. Alle diese Tiere waren am Versuchsende in ihrer Vitalität kaum beeinträchtigt.

Der makroskopische Befund, gemessen am Splenisationsgrad, von 3 neugeborenen Meerschweinchen, 2 vorbehandelten Versuchs- und 1 unbehandelten Kontrolltier differierte nach dreistündiger Versuchsdauer deutlich. Der Splenisationsgrad war bei dem Kontrolltier deutlich stärker. Die mittleren relativen Lungengewichte unterschieden sich nur gering voneinander. Die Werte liegen bei den Versuchstieren mit 1.08 % höher als bei dem Kontrolltier, bei dem er 1.03 % betrug.

Die histologische Untersuchung dieser Tiere zeigte, daß die Kongestion die hervorstechendste Veränderung bei allen drei Tieren war. Sie hatte schon nach dieser kurzen Versuchsdauer den stärksten Schweregrad bei den Versuchs- und Kontrolltieren erreicht.

In der Ausbildung der Atelektasen ergaben sich zwischen Kontroll- und Versuchstieren keine Unterschiede. Bei dem Kontrolltier waren Atelektasen in mittel-schwerer Form nachweisbar. Bei einem der Versuchstiere traten Atelektasen ebenfalls in mittel-schwerer Form auf. Bei dem anderen Versuchstier waren sie nur geringfügig schwächer ausgebildet. Bei dem Kontrolltier fanden sich weder Oedeme, noch Membranen, noch Haemorrhagien. Bei beiden Versuchstieren war die Oedembildung im Beginn befindlich. Von einer Membranbildung kann nicht gesprochen werden. Nur in einigen wenigen Schnitten waren geringe Ansätze zur Membranbildung erkennbar. Haemorrhagien traten nur vereinzelt auf.

Bei fünf vorbehandelten Versuchstieren war nach 5-stündiger Versuchsdauer der Splenisationsgrad annähernd gleich stark. Er war von mittlerer Stärke. Bei einem der zwei Kontrolltiere fanden sich keine makroskopischen Veränderungen. Bei dem anderen Kontrolltier waren sie stärker als bei den Versuchstieren. Das mittlere relative Lungengewicht der Versuchstiere betrug 1.28 % und unterschied sich von dem der Kontrolltiere mit 1.24 % nur sehr wenig.

Bei der histologischen Auswertung dieser Tierserie war bei den Versuchs- und Kontrolltieren die hervorstechendste Veränderung die Kongestion. Der Befall war bei allen untersuchten Tieren total. Die Atelektasen waren bei den Versuchstieren überwiegend in mittelschwerer Form ausgebildet. Lediglich bei einem Versuchstier war die Atelektasebildung leicht. Bei den Kontrolltieren waren Atelektasen in leichter bis mittel-schwerer Form nachzuweisen. Oedeme traten in den Gewebeschnitten der Versuchstiere in unterschiedlichem Stärkegrad auf. Bei zwei Versuchstieren fehlten sie ganz, bei den restlichen Versuchstieren waren sie vereinzelt, leicht oder mittel-schwer. Insgesamt kann man von einer leichten Oedembildung bei den Versuchs-

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation		Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere												
75	300	3.50	1.16	5	1/3	1/4	10	+++	+	+	+	(+)
77	360	4.50	1.25	5	1/3	1/3	10	++	++	+	+	(+)
86	340	3.50	1.02	5	1/4	1/4	10	+++	++	+	(+)	+
87	330	2.90	0.88	5	1/2	1/2	10	+++	+++	(+)	ø	(+)
88	300	3.70	1.23	5	1/3	1/3	10	+++	++	(+)	(+)	+
89	210	2.40	1.10	5	0	1/7	10	+++	+	(+)	ø	(+)
90	200	2.20	1.11	5	0	1/8	10	+++	++	(+)	ø	(+)
91	200	2.50	1.25	5	4/5	4/5	10	+++	++	(+)	(+)	+
Kontrolltiere												
80	340	2.90	0.85	-	1/2	3/4	10	++	++	ø	ø	(+)
81	380	3.70	0.97	-	1/2	4/5	10	+++	++	+	(+)	(+)
96	210	2.40	1.14	-	1/4	1/8	10	+++	++	(+)	(+)	+

Tabelle 15

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von acht, mit Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 5.0 ml/kg KG) und von drei unbehandelten Meerschweinchen nach 10-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

tieren sprechen. Bei einem Kontrolltier fehlten die Oedeme ganz, bei dem zweiten Kontrolltier waren sie nur vereinzelt nachweisbar. Hyaline Membranen waren bei einem vorbehandelten Versuchstier in leichter bis mittel-schwerer Form vorhanden, bei den übrigen Versuchstieren traten keine Membranen auf. Bei den Kontrolltieren war nur bei einem Tier eine vereinzelte bis beginnende Membranbildung vorhanden. Bei dem zweiten Kontrolltier fehlten Membranen. In der Ausbildung von Haemorrhagien unterschieden sich Versuchs- und Kontrolltiere deutlich. Blutungen traten bei den vorbehandelten Versuchstieren in leichter bis mittelschwerer Form auf, während sie bei den Kontrolltieren nur vereinzelt und leicht anzutreffen waren.

In Tabelle 15 sind die Befunde von acht Versuchs- und drei Kontrolltieren zusammengefaßt, die nach 10-stündiger Versuchsdauer getötet wurden. Alle Tiere waren am Versuchsende nur leicht in ihrer Vitalität beeinträchtigt. Makroskopisch war der Splenisationsgrad des Lungengewebes der Versuchstiere gering. Bei den Kontrolltieren war er deutlich stärker ausgebildet. Die Splenisationen bei den Versuchstieren waren kleiner und diffus verteilt. Bei den Kontrolltieren waren sie größer und zusammenhängender. Das mittlere relative Lungengewicht der Versuchstiere lag bei 1.12 %. Es war gegenüber dem der Kontrolltiere, das 0.98 % betrug, nur leicht erhöht.

Die histologische Untersuchung ergab auch hier eine einheitlich totale Kongestion des Lungengewebes bei allen vorbehandelten Versuchstieren. Unterschiede zu den Kontrolltieren waren nicht zu erkennen. Auch im Hinblick auf die Atelektasebildung vermochten wir keine bedeutsamen Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen zu erkennen. Bei zwei Versuchstieren waren die Atelektasen zwar nur leicht ausgebildet; vorwiegend waren die Atelektasen jedoch in mittel-

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergew.	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation		Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere												
76	300	3.20	1.06	5	1/5	1/2	15	+++	+	+	(+)	(+)
79	270	3.00	1.11	5	1/5	1/5	15	+++	++	+	Ø	++
82	280	3.30	1.17	5	1/4	1/3	15	+++	++	+	++	(+)
84	280	2.70	0.96	5	1/5	1/5	15	+++	(+)	(+)	(+)	(+)
85	250	2.60	1.04	5	0	1/7	15	+++	+	Ø	Ø	(+)
98	220	2.80	1.27	5	1/4	1/2	15	+++	++	++	+++	++
99	200	2.80	1.40	5	1/2	1/2	15	+++	++	+	++	+
100	200	2.10	1.00	5	1/3	1/4	15	+++	++	+++	+	Ø
Kontrolltiere												
78	270	2.90	1.07	-	1/3	1/2	15	+++	+	Ø	Ø	Ø
83	360	2.70	0.75	-	3/4	4/5	15	+++	+++	Ø	Ø	(+)
97	190	3.60	1.94	-	4/5	5/6	15	+++	++	++	++	++

Tabelle 16

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von acht, mit Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 5.0 ml/kg KG) und von drei unbehandelten Meerschweinchen nach 15-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

schwerer Form bei den Versuchstieren vorhanden. Bei den Kontrolltieren war die Atelektasebildung bei allen Tieren mittel-schwer. Oedeme traten überwiegend in vereinzelter oder aber in nur leichter Form auf. Sie waren bei allen Versuchstieren erst im Anfangsstadium der Entwicklung. Bei den Kontrolltieren fehlte die Oedembildung bei einem Tier ganz, bei den übrigen Kontrolltieren war sie beginnend bis leicht. Hyaline Membranen traten bei den Versuchstieren in sehr unterschiedlichem Schweregrad auf. Während bei drei Versuchstieren Membranen fehlten, stand die Membranbildung bei drei weiteren Versuchstieren gerade im Beginn und war bei den restlichen zwei Versuchstieren in leichter Form nachweisbar. Die Haemorrhagien, die bei den Versuchs- und Kontrolltieren angetroffen wurden, traten nur vereinzelt und in leichter Form in Erscheinung. Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht zu erkennen.

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die Tierserie, die nach 15-stündiger Versuchsdauer getötet wurde. Es wurden acht vorbehandelte Versuchs- und drei unbehandelte Kontrolltiere untersucht. Alle Tiere überstanden den Versuch lebend. Am Versuchsende wiesen sie eine deutlich reduzierte Vitalität auf. Bei der makroskopischen Beurteilung der untersuchten Meerschweinchenlungen ergab sich insgesamt ein geringerer Splenisationsgrad bei den Versuchstieren als bei den Kontrolltieren. Das mittlere relative Lungengewicht war bei den Versuchstieren niedriger als bei den Kontrolltieren. Der Mittelwert für die Versuchstiere betrug 1.12 %, bei den Kontrolltieren 1.25 %. Der Schweregrad der Lungengewebsveränderungen war bei den Versuchstieren insgesamt gesehen schwerer als bei den Kontrolltieren.

Die Kongestion im Lungengewebe war bei Versuchs- und Kontrolltieren im Ausmaß und Stärkegrad ohne Unterschied. Der Befall war in allen Tieren total. Auch in

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergewicht	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation	Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere											
53	340	4.30	1.26	5	1/8	20	++	++	+	(+)	+
46	260	3.70	1.42	5	0	20	+++	+	+	Ø	++
60	310	3.30	1.06	5	1/7 1/6	20	+++	++	+	+	+
63	290	2.90	1.00	5	1/4 1/4	20	+++	+++	+	(+)	+
68	300	3.30	1.11	5	1/5 1/5	20	+++	++	++	(+)	+
Kontrolltiere											
49	220	3.00	1.36	-	1/2	20	+++	++	+	Ø	(+)
48	230	3.30	1.30	-	1/4 1/3	20	+++	+++	+	Ø	(+)
59	350	3.50	1.00	-	2/3 1/2	20	+++	++	(+)	Ø	(+)
64	350	3.20	1.09	-	1/6 1/5	20	++	++	+	(+)	(+)

Tabelle 17

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von fünf, mit Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 5.0 ml/kg KG) und von vier unbehandelten Meerschweinchen nach 20-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

der Atelektasebildung waren keine Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren erkennbar. Atelektasen fanden sich bei einem Versuchstier nur vereinzelt, bei den übrigen Versuchstieren waren sie in mittel-schwerer Form nachweisbar. Bei den Kontrolltieren fand sich bei einem Tier eine fast totale Atelektase, bei den übrigen Kontrolltieren war sie leicht bis mittel-schwer. Insgesamt kann man bei Versuchs- und Kontrolltieren von einem mittel-schweren Atelektasebefund sprechen. Oedeme traten bei den Kontrolltieren deutlich in geringerem Umfang auf als bei den Versuchstieren. Der Schweregrad, in dem die Oedeme bei den Versuchstieren nachzuweisen waren, war sehr unterschiedlich. Von fehlender, oder nur vereinzelter (je ein Versuchstier), bei vorwiegend leichter Oedembildung bei den meisten Versuchstieren bis zur totalen Oedembildung waren alle Schweregrade vorhanden. Faßt man zusammen, so kann die Oedembildung bei den Versuchstieren als leicht bis mittel-schwer bezeichnet werden. Bei den Kontrolltieren dagegen fehlten Oedeme bei zwei Tieren ganz, nur bei einem Tier traten mittel-schwere Oedeme auf. Für die Membranbildung ergab sich ein fast identisches Verhalten bei den Versuchs- und Kontrolltieren. Auch bei den Versuchstieren konnten alle in der Bewertungsskala enthaltenen Schweregrade nachgewiesen werden. Die Membranbildung kann insgesamt bei den Versuchstieren als mittel-schwer bis stark bezeichnet werden. In der Gruppe der Kontrolltiere ergaben sich die gleichen Befunde wie bei der Oedembildung. Bei zwei Kontrolltieren fehlten die Membranen ganz, bei einem Tier waren sie mittel-schwer. Auch der Schweregrad, in dem Haemorrhagien bei Versuchs- und Kontrolltieren auftraten, variierte stark. Bei den Versuchstieren traten Blutungen insgesamt betrachtet in leichter Form auf. Es ergaben sich keine Unterschiede zu den Kontrolltieren.

In Tabelle 17 wurden in einer Gegenüberstellung die Be-

funde von fünfzehn vorbehandelten Versuchs- und vier unbehandelten Kontrolltieren zusammengestellt, die nach 20-stündiger Versuchsdauer getötet wurden. Aus dem Vorversuch wurden in diese Tabelle je zwei Versuchs- und zwei Kontrolltiere übernommen. Nach diesem Versuchszeitraum waren alle untersuchten Tiere deutlich in ihrem Allgemeinbefinden reduziert. Makroskopisch konnten wir zwischen den Versuchs- und Kontrolltieren keine bedeutsamen Unterschiede erkennen. Die Splenisationen waren in dieser Tierserie sehr diffus verteilt. Das mittlere relative Lungengewicht in beiden Untersuchungsgruppen betrug 1.17 %.

Bei der histologischen Auswertung dieser Tierserie trat wieder am deutlichsten die totale Kongestion bei Versuchs- und Kontrolltieren in Erscheinung. Atelektasen und Oedeme waren bei beiden Gruppen etwa in gleichem Ausmaß und Schweregrad vorhanden. Die bei den Versuchs- und Kontrolltieren entstandenen Atelektasen waren insgesamt betrachtet mittel-schwer bis stark. Die Oedembildung war dagegen deutlich geringer, sie war bei beiden Versuchsgruppen leicht. Unterschiede ergaben sich bei der Membranbildung. Während bei den Kontrolltieren nur bei einem Tier vereinzelte Membranen anzutreffen waren, fehlten sie bei allen anderen Tieren. Bei den Versuchstieren dagegen war die Membranbildung beginnend und leicht, nur bei einem Versuchstier fehlte sie ganz. Haemorrhagien hatten sich in der Gruppe der Versuchstiere stärker entwickelt. Der Befall war vorwiegend leicht, nur bei einem Tier mittel-schwer, während Haemorrhagien bei den Kontrolltieren nur vereinzelt auftraten.

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die Befunde einer Tierserie von fünf vorbehandelten Versuchs- und drei unbehandelten Kontrolltieren, die nach einer 40-stündigen Versuchsdauer getötet wurden. Aus dem Vorversuch wurden in diese Tabelle je zwei Versuchstiere

No.	Gew. g	Lungengewicht g	Lungengewicht in % Körpergewicht	Dosis (Adrenoxyl) i.m. ml/kg	Splenisation	Expositionsdauer Std.	Kongestion	Atelektasen	Oedeme	PHM	Haemorrhagien
Versuchstiere											
61	260	3.50	1.34	5	1/3 1/3	40	++	++	++	++	(+)
62	280	4.00	1.30	5	1/3 1/2	40	+++	+++	+	(+)	(+)
66	350	4.50	1.28	5	2/3 3/4	40	+++	+++	+	+++	(+)
54	360	4.50	1.25	5	1/3 1/4	40	+++	+	+	(+)	(+)
57	260	4.30	1.65	5	3/4	40	++	+++	+	+++	Ø
Kontrolltiere											
52	230	3.40	1.33	-	1/4 1/4	40	++	++	+	++	(+)
65	310	5.50	1.77	-	1/2 1/2	40	++	++	++	+++	Ø
67	260	2.90	1.11	-	1/9	40	+++	+	+	Ø	+

Tabelle 18

Gegenüberstellung der makroskopischen und mikroskopischen Befunde von fünf, mit Adrenoxyl vorbehandelten Meerschweinchen (Dosis: 5.0 ml/kg KG) und von drei unbehandelten Meerschweinchen nach 40-stündiger Versuchsdauer beim experimentellen Membransyndrom.

und ein Kontrolltier übernommen. Am Versuchsende waren die Tiere dieser Serie in ihrem Allgemeinzustand sehr stark beinträchtigt. Bei der makroskopischen Beurteilung der Veränderungen unterschieden sich Versuchs- und Kontrolltiere. Die Splenisationen waren bei den Versuchstieren stärker ausgebildet als bei den Kontrolltieren. Das mittlere relative Lungengewicht der Versuchstiere war höher als das der Kontrolltiere. Es betrug für die Versuchstiere 1.57 %, für die Kontrolltiere 1.40 %.

Bei der histologischen Auswertung konnten die makroskopisch gesehenen Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren nicht bestätigt werden. Bei den Versuchstieren war die Kongestion im Lungengewebe stark bis total. Unterschiede zu den Kontrolltieren ergaben sich nicht. Die Kongestion war auch bei ihnen mittelschwer bis total. Bei den Versuchstieren fiel ein deutlich stärkeres Vorkommen von Atelektasen auf. Die Atelektasebildung war fast durchgehend total bis mittel-schwer. Lediglich bei einem Versuchstier war sie leicht. Bei den Kontrolltieren waren die Atelektasen in leichter bis mittel-schwerer Form nachzuweisen. Keine Unterschiede ergaben sich bei der Oedembildung zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. In beiden Versuchsgruppen traten die Oedeme überwiegend in leichter, nur vereinzelt in mittel-schwerer Form auf. Im Gegensatz dazu fand sich bei Versuchs- wie bei Kontrolltieren ein sehr massives Auftreten von Membranen bei den meisten Tieren. Nur bei zwei Versuchstieren war die Membranbildung beginnend. Bei einem Kontrolltier fehlten Membranen. Im Auftreten von Haemorrhagien wiesen beide Untersuchungsgruppen keine Unterschiede auf. Bei den Versuchstieren waren Haemorrhagien nur vereinzelt nachweisbar. Bei den Kontrolltieren fanden sie sich vereinzelt und leicht.

b.) Ergebnisse der statistischen Untersuchung
(Streuungsdiagramme)

Auch die Befunde der histologischen Auswertung dieser Tierserie wurden zum Gegenstand einer statistischen Untersuchung gemacht. Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung dieser Tierserie sind aus der Tabelle 18 a zu entnehmen. Die Abb. 8 und 8 a bis 12 und 12 a geben die Ergebnisse in Form einer graphischen Darstellung (Streuungsdiagramme) wieder. Aus dem Verlauf der in die Streuungsdiagramme eingezeichneten Regressionsgeraden ist die Entwicklungstendenz der jeweiligen untersuchten Lungengewebsveränderung bei den vorbehandelten Versuchstieren und den unbehandelten Kontrolltieren während des Untersuchungszeitraumes von 5 - 40 Std. ersichtlich.

Bei den Versuchstieren (Abb. 8) war die Kongestion, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Auftretens, zu Beginn des Untersuchungszeitraumes nach 5 Std. bei allen untersuchten Tieren total. Bis zum Beobachtungsende nach 40 Std. war nur eine geringgradige Veränderung des Befundes festzustellen, so daß auch noch nach 40-stündiger Versuchsdauer der Befund als total zu bezeichnen war. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten $r = -0.5232$, der sich mit $P < 0.01$ sehr signifikant von Null unterschied.

Bei den Kontrolltieren (Abb. 8 a) fanden sich ähnliche Verhältnisse. Nach 5-stündiger Versuchsdauer war die Kongestion, bezogen auf deren mittlere relative Häufigkeit, bei den Kontrolltieren total. Während des Untersuchungszeitraumes von 40 Std. veränderte sich die Entwicklung des histologischen Befundes nur wenig, so daß auch nach 40-stündiger Versuchsdauer von einem totalen Befall gesprochen werden muß. Die Regressionsgerade weist während der Beobachtungszeit einen nur mäßigen

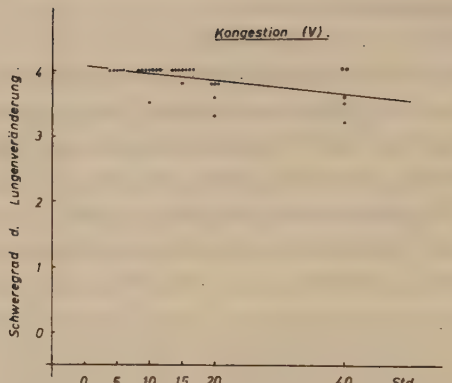


Abb. 8

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades der KONGESTION des Lungengewebes bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 8) und den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 8 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 11 a).

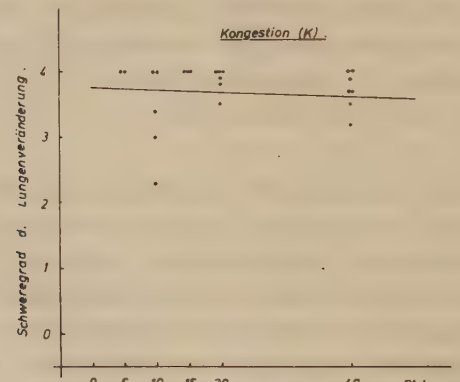


Abb. 8a

Abfall auf. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = - 0.0907, der sich mit $P > 0.05$ nicht signifikant von Null unterschied.

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab die Berechnung, daß beide Geraden nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander abwichen (siehe Tab. 11 a letzte Spalte).

Bei den Versuchstieren (Abb. 9) war die Atelektasebildung, gemessen an der mittleren relativen Häufigkeit des Auftretens von Atelektasen, nach 5-stündiger Versuchsdauer als leicht bis mittel-schwer zu bezeichnen. Im Verlauf der weiteren Versuche kam es zu einer stetigen Zunahme der Atelektasen. Nach 40-stündigem Versuch erreichte die Atelektasebildung einen mittleren Schweregrad (mittel-starker Befall). Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.4573. Er unterschied sich mit $P < 0.01$ sehr signifikant von Null.

Bei den Kontrolltieren (Abb. 9 a) traten, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Vorkommens, Atelektasen zu Beginn des Versuches nach 5 Std. in mittelschwerer Form auf. Wie sich aus dem Verlauf der Regressionsgeraden ergibt, nahm die Atelektasebildung während des 40-stündigen Untersuchungszeitraumes nur geringfügig ab, so daß nach 40 Std. von einem fast unveränderten Befund gesprochen werden muß (mittel-schwerer Befall). Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = - 0.0737, für den sich kein signifikanter Unterschied von Null ergab ($P > 0.05$).

Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab die Berechnung, daß sich beide Geraden signifikant in ihren Steigungen voneinander unterschieden (siehe Tab. 11 a letzte Spalte).

Alveoläre Oedeme traten nach 5-stündiger Versuchsdauer bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 10), bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Auf-

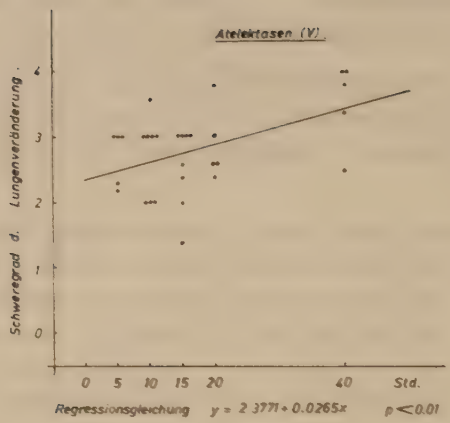


Abb. 9

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades der ATELEKTASEN im Lungengewebe der vorbehandelten Versuchstiere (Abb. 9) und der unbehandelten Kontrolltiere (Abb. 9 a). Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab sich ein signifikanter Unterschied untereinander (siehe Tab. 11 a).

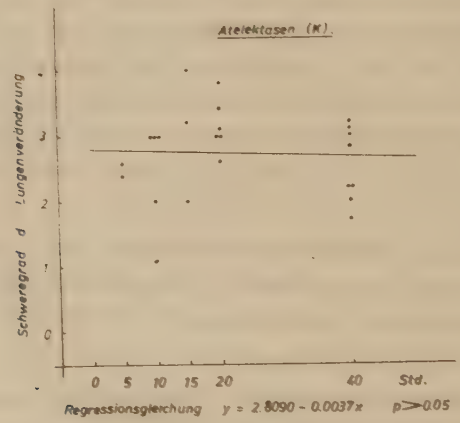


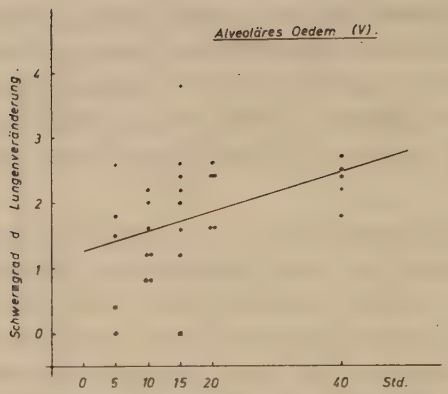
Abb. 9a

tretens, in Form eines leichten Befalls auf. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes nahm die Oedembildung bei den Versuchstieren zu. Nach 40-stündiger Versuchsdauer war sie leicht bis mittel-schwer. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten $r = 0.4037$, der sich mit $P < 0.05$ signifikant von Null unterschied.

Bei den Kontrolltieren (Abb. 10 a) fand sich eine vergleichbare Entwicklung. Nach 5-stündiger Versuchsdauer waren alveoläre Oedeme, bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit ihres Vorkommens, bei den Kontrolltieren nur vereinzelt anzutreffen. Die Oedembildung nahm stetig zu und erreichte nach 40 Std. einen leichten bis mittleren Stärkegrad. Wie aus dem annähernd parallelen Ansteigen der Regressionsgeraden bei den Versuchs- und Kontrolltieren ersichtlich ist, nahm die Oedembildung bei den Kontrolltieren und Versuchstieren in ähnlichem Ausmaße zu. Der Schweregrad der Oedembildung war jedoch bei den Kontrolltieren geringer als bei den Versuchstieren. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten $r = 0.5111$. Für ihn ergab sich ein sehr signifikanter Unterschied von Null ($P < 0.01$).

Der Vergleich beider Regressionsgeraden ergab, daß beide Geraden sich nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander unterschieden (siehe Tab. 11 a letzte Spalte).

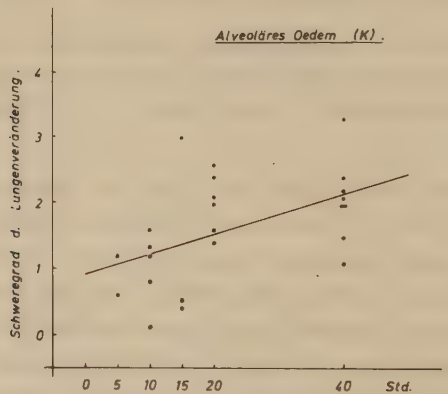
Für die Membranbildung ergab sich bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 11) eine auffällig starke Streuung der erhobenen histologischen Einzelbefunde. Gemessen an der mittleren relativen Häufigkeit von hyalinen Membranen, traten nach 5-stündiger Versuchsdauer nur vereinzelte Membranen auf. Während des 40-stündigen Untersuchungszeitraumes nahm die Entwicklung hyaliner Membranen deutlich zu und erreichte am Beobachtungsende einen mittleren Schweregrad. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten $r = 0.4697$, für den sich



Regressionsgleichung $y = 1.2884 + 0.0300x$ $p < 0.05$

Abb. 10

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades von ALVEOLÄREN OEDEMEN im Lungengewebe der vorbehandelten Versuchstiere (Abb. 10) und der unbehandelten Kontrolltiere (Abb. 10 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 11 a).



Regressionsgleichung $y = 0.9195 + 0.0138x$ $p < 0.01$

Abb. 10a

ein sehr signifikanter Unterschied gegenüber Null ergab (P 0.01). Demgegenüber besteht bei den Kontrolltieren (Abb. 11 a) eine etwas geringere Streuung der Einzelbeobachtungen. Gemessen an der mittleren relativen Häufigkeit der Membranbildung, fehlten hyaline Membranen nach 5-stündiger Versuchsdauer. Während des Untersuchungszeitraumes bis 40 Std. nahm die Membranbildung bei den Kontrolltieren ebenfalls zu. Nach 40 Std. kann sie durchschnittlich als leicht bezeichnet werden. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = 0.5367, der sich mit $P < 0.01$ sehr signifikant von Null unterschied. Die Berechnung ergab, daß beim Vergleich beider Regressionsgeraden beide Geraden nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander abwichen (siehe Tab. 11 a letzte Spalte).

Pulmonale Haemorrhagien traten in dieser Versuchsserie zu Beginn des Versuches bei den Versuchstieren (Abb. 12), bezogen auf die relative Häufigkeit ihres Auftretens, in Form eines leichten Befalls auf. Der Abfall der Regressionsgeraden zeigt, daß das Vorkommen von Haemorrhagien während der Beobachtungszeit abnahm. Nach 40 Std. waren nur vereinzelte bis leichte Blutungen nachweisbar. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelationskoeffizienten r = - 0.0294, der sich mit $P > 0.05$ nicht bedeutsam von Null unterschied.

Bei den Kontrolltieren (Abb. 12 a) dieser Tierserie traten zu Beobachtungsbeginn nach 5 Std., bezogen auf die mittlere relative Häufigkeit, pulmonale Haemorrhagien in einem geringfügig leichteren Schweregrad auf als bei den Versuchstieren. Nach 5-stündiger Versuchsdauer war der Schweregrad, in dem sie bei den Kontrolltieren auftraten, nur vereinzelt. Während der gesamten Untersuchungszeit war die Neigung zur Entwicklung pulmonaler Haemorrhagien nur so geringfügig abnehmend, daß von einem fast unveränderten Befund gesprochen werden kann. Die Berechnung ergab einen linearen Korrelations-

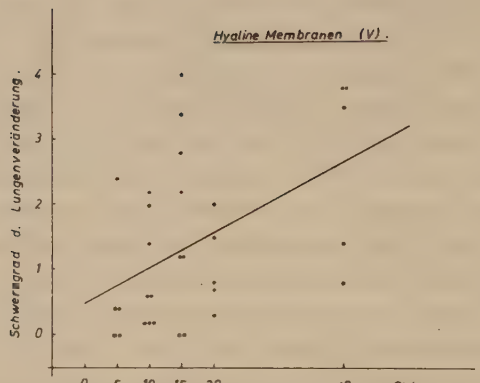


Abb. 11

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades von HYALINEN MEMBRANEN im Lungengewebe bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 11) und den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 11 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 11 a).

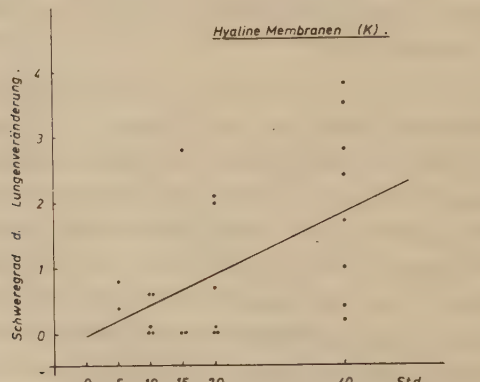


Abb. 11a

koeffizienten r = - 0.0091, der sich mit $P > 0.05$ nicht signifikant von Null unterschied. Beim Vergleich beider Regressionsgeraden ergab die Berechnung, daß sich beide Geraden nicht signifikant in ihren Steigungen voneinander unterschieden (siehe Tab. 11 a letzte Spalte).

Betrachtet man zusammenfassend die oben wiedergegebenen Befunde der statistischen Berechnung, so lassen sich in dem von uns untersuchten Zeitraum von 40 Std. folgende Entwicklungstendenzen der untersuchten typischen Lungengewebsveränderungen beim Vergleich der Befunde der vorbehandelten Versuchs- und der unbehandelten Kontrolltiere erkennen.

Die Kongestion war bei den Versuchstieren wie bei den Kontrolltieren nach kürzester Versuchsdauer in maximalstem Schweregrad ausgebildet (starker bis totaler Befall). Die Entwicklungstendenz der Kongestion des Lungengewebes nahm während der 40-stündigen Versuchsdauer geringfügig ab, so daß nach 40 Std. von einem fast unveränderten Befund gesprochen werden kann. Statistisch ergab sich bezüglich der Entwicklung der Kongestion beim Vergleich der bei den Versuchs- und Kontrolltieren angetroffenen Situation kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Tiergruppen.

Die Entwicklungstendenzen in Hinblick auf die Atelektasebildung war bei den Versuchstieren nach 5-stündiger Versuchsdauer nur geringgradig niedriger als bei den Kontrolltieren. Während bei den Versuchstieren innerhalb des 40-stündigen Versuchszeitraumes eine Zunahme der Atelektasen zu verzeichnen war, konnte bei den Kontrolltieren eine annähernd gleichbleibende Entwicklungstendenz verzeichnet werden. Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der Atelektasebildung bei den Versuchs- und Kontrolltieren ergab die statistische Untersuchung einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Tiergruppen.

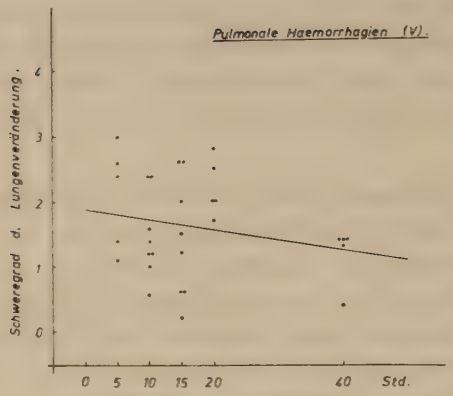


Abb. 12

Beziehung zwischen der Versuchsdauer und der mittleren relativen Häufigkeit des Schweregrades von HAEMORRHAGIEN im Lungengewebe bei den vorbehandelten Versuchstieren (Abb. 12) und den unbehandelten Kontrolltieren (Abb. 12 a). Untereinander weichen beide Regressionsgeraden nicht signifikant voneinander ab (siehe Tab. 11 a).

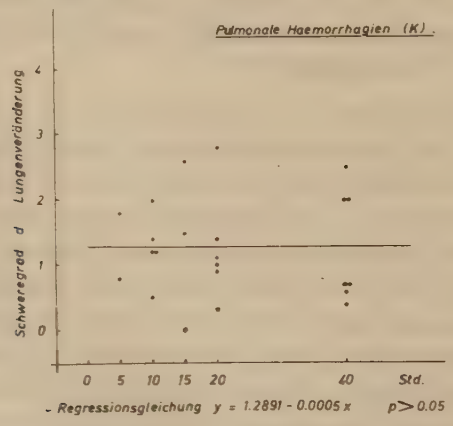


Abb. 12a

Eine fast ähnliche Situation zeigte sich auch bei der Entwicklung hyaliner Membranen. Während der 40-stündigen Untersuchungszeit traten hyaline Membranen bei den vorbehandelten Versuchstieren durchweg in einem stärkeren Schweregrad auf als bei den Kontrolltieren. Die Tendenz zur Membranbildung nahm während der gesamten Versuchsdauer deutlich zu. Wie aus dem fast gleichsinnigen Anstieg beider Regressionsgeraden ersichtlich ist, nahm auch bei den Kontrolltieren die Neigung zur Membranbildung während des Versuches zu. Sie war jedoch insgesamt gesehen geringer als bei den Versuchstieren. Beim Vergleich der Entwicklungstendenzen der Membranbildung ergab die statistische Untersuchung jedoch, daß kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen nachweisbar war.

Bezüglich der Entwicklung pulmonaler Haemorrhagien ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. Die Tendenz zur Entwicklung pulmonaler Haemorrhagien war zwar zu Versuchsbeginn bei den Versuchstieren stärker ausgebildet als bei den Kontrolltieren, bis 40 Std. nahm sie jedoch ab und erreichte etwa zu diesem Zeitpunkt den gleichen Schweregrad wie bei den Kontrolltieren. Bei den unbehandelten Kontrolltieren fand sich während des gesamten Versuches ein etwa gleichbleibender Befall mit pulmonalen Haemorrhagien. Der Vergleich der Entwicklungstendenzen im Hinblick auf die Ausbildung pulmonaler Haemorrhagien in beiden untersuchten Tiergruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ihnen.

Aus den von uns erhobenen Befunden bzw. aus der statistischen Untersuchung läßt sich entnehmen, daß sich kein deutlicher und sicherer Einfluß des vor Versuchsbeginn verabfolgten Adrenoxyls auf die Entwicklung der untersuchten typischen Lungengewebsveränderungen beim Vergleich der Befunde der vorbehandelten Versuchs- und unbehandelten Kontrolltiere ablesen läßt. Lediglich

für das Symptom der Atelektasen ließ sich ein signifikanter Unterschied in der Entwicklungstendenz der Gewebsveränderungen bei Versuchs- und Kontrolltieren nachweisen. Bei allen anderen untersuchten Symptomen ließen sich die histologisch von uns erhobenen Befunde statistisch nicht sichern. Die Unsicherheit der statistischen Aussage dieser Untersuchung resultiert, wie schon bei der vorausgegangenen statistischen Untersuchung auch, einmal aus der zu geringen Anzahl der untersuchten Tiere (zu geringer Umfang des statistischen Materiales) und zum anderen aus der relativ starken Streuung der Einzelwerte (siehe Streuungsdiagramme).

c.) Beurteilung der Befunde

Die gute Wirksamkeit des Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl^{R}) als Haemostyptikum (Verhinderung bzw. Abkürzung akuter Blutungen) ist in der Literatur immer wieder beschrieben worden. FRIEDLÄNDER 1959 gibt eine ausführliche Darstellung über die in der Literatur beschriebenen therapeutischen Erfolge in der Klinik bei Anwendung von Adrenoxyl. Daraus läßt sich entnehmen, daß eine besonders gute Wirksamkeit dieser Substanz bei akuten Blutungen (post operationem, bei akuten Blutverlusten nach Unfall und in Verbindung mit Schockzuständen, Zahnextraktionen u.ä.) zu verzeichnen war. Aber auch bei Blutungen anderer Genese (Haemorrhagischen Diathesen, Ulcusblutungen, Haemoptoe bei Tbc, arteriosklerotischer Blutungen, Netzhautblutungen u.a.) wurden gute Erfolge beschrieben.

In allen Fällen kam es zu einer deutlichen Verkürzung der Blutungszeit (SARTORI 1957). Das Gerinnungssystem des Blutes wurde durch Adrenoxyl nicht beeinflußt (SELLIN 1963).

Neben der im Vordergrund stehenden haemostyptischen Wirkung dieser Substanz wird von verschiedenen Autoren

als zusätzliche Wirkung der Substanz über eine deutliche Verminderung der Gefäßwanddurchlässigkeit für intravasal befindliche Substanzen und damit der Verminderung der Permeabilität durch die Kapillarwand berichtet (SAUTTER 1959, PETERS 1958, SARTORI 1955, JAYLE et al. 1956, BELLER 1961).

Die abdichtende Wirkung des Adrenoxyls im Sinne einer Permeabilitätshemmung gegenüber intravasal befindlichen Substanzen ist nur schwer direkt nachweisbar und wurde meist auf Grund klinischer Beobachtungen postuliert und indirekt im Sinne eines Analogieschlusses gefolgert. Ein direkter experimenteller Nachweis dieser Eigenschaft - Permeabilitätshemmung - ist bis heute nicht gelungen.

Es ist bis jetzt überhaupt schwierig geblieben, einen direkten experimentellen Nachweis für die permeabilitätshemmenden Eigenschaften von pharmakologischen Substanzen zu führen. Es gibt zwar tierexperimentelle Testmöglichkeiten (z.B. den Menkin-Test), die jedoch mit dem Nachteil einer schlechten Übertragbarkeit der Testergebnisse auf den Menschen verbunden sind.

Die Schwierigkeit, die permeabilitätshemmende Wirkung pharmakologischer Substanzen beim Menschen unter physiologischen Bedingungen zu prüfen, besteht darin, daß eine physiologische ("normale") Permeabilität durch Verabreichung einer derart wirksamen Substanz nicht noch physiologischer ("noch normaler") gemacht werden kann (BELLER 1961). Deshalb ist man darauf angewiesen, eine normale Permeabilität künstlich herabzusetzen und dann die Wirkung solcher permeabilitätshemmender Substanzen zu überprüfen. Einen solchen Test führte BELLER 1961 klinisch bei Patienten durch, die unter einer Cumarinwirkung standen. Von den Cumarinen ist bekannt, daß sie die Gefäßpermeabilität bzw. -fragilität deutlich steigern (WITTE u. SCHWICKER 1960, HAUSCHILD 1961).

BELLER konnte nachweisen, daß es bei einer kombinierten Behandlung von Cumarin + Adrenoxyl im Gegensatz zu einer

ausschließlichen Cumarintherapie bei der Kombinationsbehandlung zu einer statistisch signifikanten Verminderung der durch Cumarin zuvor hervorgerufenen Erhöhung der Gefäßpermeabilität bzw. -fragilität kam. Dies Ergebnis stand ganz im Gegensatz zu einer fehlenden Wirkung anderer parallel getesteter Substanzen, denen ebenfalls eine permeabilitätshemmende Wirkung zugeschrieben wird (Rutin,Vitamin C).

Aus den obigen Ausführungen ergeben sich gute Anhalte für eine wahrscheinliche permeabilitätshemmende Wirkung des Adrenoxyls. Der direkte experimentelle Nachweis, auf welchem Wege die Permeabilitätshemmung durch Adrenoxyl erfolgt, ist auch durch die Untersuchung von BELLER nicht geklärt worden. So bleiben wir weiter bezüglich der permeabilitätshemmenden Eigenschaften dieser Substanz auf Vermutungen angewiesen. Es bleibt offen, ob Adrenoxyl eine echte permeabilitätshemmende Wirkung ausübt, oder ob der Effekt nur eine sekundäre Folgeerscheinung der haemostyptischen Wirkung durch Drosselung der Mikrozirkulation ist.

Sicher ist, daß die Verkürzung der Blutungszeit durch Adrenoxyl durch die Unterstützung der Vorgänge der ersten Phase der Blutgerinnung erfolgt. Der Angriffspunkt des Adrenoxyls ist in den muskulären Elementen der verschiedensten Organe zu suchen. Durch die Substanz kommt es zu einer Verstärkung des physiologischen Muskeltonus, die sich als Muskelkontraktion bemerkbar macht (STANGEL 1951 und 1953). Die Verkürzung der Blutungszeit ist auf eine Vasokonstriktion im Bereich der kleinen Gefäße und praekapillären Gefäßmuskulatur zurückzuführen. Durch die Unterstützung der Blutstillungsreaktion infolge einer Verstärkung der ersten Phase der Blutgerinnung wird das verletzte bzw. von einer Haemorrhagie betroffene Gewebe in sinnvoller Weise schnell und vorübergehend, bis zum Ablauf der endgültigen Blutstillung, von der Zirkulation ausgeschlossen

und nur soweit versorgt, wie es die Stoffwechselvorgänge erforderlich machen. Dies drückt sich in einer deutlichen Steigerung des Kapillarwiderstandes im Gewebe aus, der unter der Adrenoxylwirkung gesteigert angetroffen wird (STANGEL 1951). Eine Beeinflussung der Blutgerinnung durch Adrenoxyl ist nicht nachweisbar gewesen (SELLIN 1963).

Auch beim Membransyndrom kommt es zum Auftreten von Haemorrhagien in verschiedenster Form und in den verschiedensten Organen: Lunge, ZNS, Nebennieren und Leber (TREGILLUS 1951, TESSEREAUX 1960, WADE-EVANS 1962, CROSSE 1957, KLOOS u. WULF 1962, ROBERTSON 1963 u.a.).

Wie sich aus der Aetiologie und Pathogenese ergibt, handelt es sich bei den pulmonalen und intracraniellen Haemorrhagien beim Membransyndrom um asphyktisch bedingte Blutungen analog zur Genese der Membranen selbst. Die asphyktischen Haemorrhagien sind als Folgeerscheinung der im Mittelpunkt der RDS-Pathogenese stehenden pulmonalen Perfusionsstörung in Verbindung mit den beim RDS wesentlichen und immer vorhandenen Stoffwechselstörungen anzusehen. Sie entstehen also als Folge eines sich protrahiert entwickelnden pathologischen Prozesses.

Es erhebt sich nun die Frage, inwieweit und ob überhaupt unter diesen Voraussetzungen (Asphyxie) eine alleinige Wirksamkeit von Adrenoxyl beim Membransyndrom angenommen werden kann.

Da Adrenoxyl, wenn es tatsächlich eine permeabilitätshemmende Wirkung (Verminderung der Gefäßwanddurchlässigkeit) auszulösen im Stande ist, in einen, abhängig vom Schweregrad des RDS, schon unterschiedlich weit fortgeschrittenen pathologischen Prozess (Asphyxie - Circulus vitiosus) eingreift, steht nicht zu erwarten, daß der Verlauf des Membransyndroms in entscheidender

Weise verändert werden kann, da der Exsudationsprozeß und dessen morphologischer Ausdruck, die Membranen und Oedeme, nur eine sekundäre Folgeerscheinung primärer Störungen (Mikrozirkulationsstörungen) darstellen und pathogenetisch von zweitrangiger Bedeutung sind. Die Substanz greift also nicht an dem primär das Membransyndrom auslösenden Faktor (Asphyxie = Acidose und Hypoxie) an.

Es wäre trotzdem immerhin vorstellbar, daß durch Adrenoxyl eine gewisse Teilwirkung im Sinne einer Verminderung der schon im Gang befindlichen Permeabilitätsstörung und damit des Exsudationsprozesses erreicht würde.

Beim tierexperimentellen Membransyndrom (bei dem wir Adrenoxyl testeten) hatte Adrenoxyl schon die volle Wirksamkeit entfaltet, bevor es zur Einwirkung der schädigenden Hyperkapnie kam. Doch es erscheint zweifelhaft, ob Adrenoxyl die Gewebsveränderungen ganz verhindern kann. Theoretisch bestünde die Möglichkeit, durch Adrenoxyl den Ablauf der Permeabilitätsstörung derart zu beeinflussen, daß die sie begleitende Exsudation zumindest verzögert wird.

Aus unseren Versuchsergebnissen müssen wir aber folgern, daß eine solche Wirkung des Adrenoxyls auf den Verlauf des tierexperimentellen Membransyndroms nicht vorhanden ist. Wir stellten fest, daß bei den Versuchstieren, die mit Adrenoxyl vor Versuchsbeginn vorbehandelt worden waren, im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrolltieren die Kongestion (morphologischer Ausdruck der pulmonalen Perfusionsstörung) während des gesamten Untersuchungszeitraumes von 40 Std. nicht beeinflußt werden konnte. Die Kongestion war bei den Versuchs- und Kontrolltieren gleich stark ausgebildet.

Die Atelektasebildung war bei den vorbehandelten Versuchstieren zu Beginn des Versuches etwa im gleichen Schweregrad (starker Befall) entwickelt wie bei den

unbehandelten Kontrolltieren. Im Verlaufe des Versuches kam es jedoch bei den Versuchstieren zu einer stärkeren Zunahme der Atelektasen als bei den Kontrolltieren. Bei den Kontrolltieren war die Tendenz zur Atelektasebildung annähernd gleichbleibend.

Die Oedembildung war bei den vorbehandelten Versuchs- und den unbehandelten Kontrolltieren nahezu gleich. Der Schweregrad, in dem Oedeme bei den Versuchstieren auftraten, war bei den Versuchstieren etwas stärker als bei den Kontrolltieren. Noch deutlicher war dieser Unterschied bei der Membranbildung. Während bei den unbehandelten Kontrolltieren nur eine sehr geringe Tendenz zur Entwicklung von Membranen nachweisbar war (bei relativ starker Streuung der Einzelbefunde in beiden Versuchsgruppen), traten die Membranen bei den vorbehandelten Versuchstieren deutlich verstärkt auf. Bei den Versuchstieren nahm die Tendenz zur Membranbildung während des gesamten Versuchszeitraumes von 40 Std. etwas stärker zu als bei den Kontrolltieren. Die Ausbildung von pulmonalen Haemorrhagien bei den vorbehandelten Versuchstieren war in Bezug auf den Schweregrad der Haemorrhagien stärker als bei den Kontrolltieren. Während des 40-stündigen Versuches war die Tendenz bei den Versuchstieren fallend, bei den unbehandelten Kontrolltieren annähernd gleichbleibend. Nach 40-stündiger Versuchsdauer war sie bei den Versuchs- und Kontrolltieren etwa gleichstark.

Insgesamt betrachtet sind also die Entwicklungstendenzen zur Ausbildung von Oedemen und besonders von hyalinen Membranen, gemessen am Schweregrad der histologischen Lungengewebsveränderungen, bei den mit Adrenoxyl vorbehandelten Versuchstieren eher stärker und zunehmend als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Auch die Atelektasebildung zeigte allerdings nur in geringerem Umfang als bei der Oedem- und Membranbildung bei den vorbehandelten Versuchstieren eine stärkere zunehmende Entwick-

lungstendenz als bei den unbehandelten Kontrolltieren.

Auf die pathogenetisch so bedeutsame Kongestion konnte kein Einfluß ausgeübt werden.

Auch ein an sich zu erwartender Einfluß auf die Entwicklung der pulmonalen Haemorrhagien war nicht nachzuweisen.

Wie sind nun unsere Versuchsergebnisse unter den heutigen Vorstellungen über die Aetiologie und Pathogenese des Membransyndroms zu deuten.

Die oben gemachten Ausführungen über die wahrscheinlichen und möglichen Angriffspunkte des Adrenoxyls lassen folgende Deutungen als Erklärung unserer Versuchsergebnisse zu:
Durch die Injektion des Adrenoxyls käme es schon vor Versuchsbeginn bei den vorbehandelten Versuchstieren zu einer allgemeinen Erhöhung des muskulären Tonus, speziell im Bereich der praekapillären Gefäßmuskulatur des Lungengewebes, im Sinne einer Vasokonstriktion. Die Bereitschaft zur schnelleren Entwicklung von Vasokonstriktionen würde dadurch gefördert und der kapilläre Widerstand im Lungengewebe würde erhöht. Eine solche Zunahme des kapillären Widerstandes nach Adrenoxylinjektionen ist nachgewiesen worden (STANGEL 1951 und 1953, SARTORI 1957). Dadurch würden die vorbehandelten Versuchstiere möglicherweise von vornherein in eine schlechtere Ausgangssituation gebracht als die unbehandelten Kontrolltiere.

Es wäre denkbar, daß sich infolgedessen die in der Pathogenese des Membransyndroms so bedeutsame pulmonale vasculäre Perfusions-(Mikrozirkulations-)störung durch die prophylaktische Adrenoxylinjektion bei den Versuchstieren vor Versuchsbeginn vorzeitig und schneller entwickeln könnte, wenn die Acidose-, Hypoxie- und Hyperkapnie-(=Asphyxie)-wirkung einsetzt.

Die am Beginn der Mikrozirkulationsstörung beim Membransyndrom stehende Vasokonstriktion würde somit durch eine durch Adrenoxyl bedingte vorzeitige Tonisierung der praekapillären Gefäßmuskulatur des Lungengewebes begünstigt. Damit würde es aber auch zu einem frühzeitigen und verstärkten Einsetzen der Permeabilitätsstörung mit dem sie begleitenden Exsudationsprozeß von Plasmafibrinogen und Serumproteinen (Grundlage der Oedeme und Membranen) kommen und eine eher stärkere als schwächere Kongestion im Lungengewebe bedingt.

In diesem Sinne wären unsere Versuchsergebnisse verständlich. Es käme nämlich dann, wie wir oben gesehen haben, zu stärker ausgebildeten Extravasaten (Oedeme und Membranen), gemessen am Schweregrad der histologischen Lungengewebsveränderungen, bei den vorbehandelten Versuchstieren. Auch die stärkere Neigung zu Atelektasen, die bei den vorbehandelten Versuchstieren sich abzeichnete, wäre als Folgeerscheinung der verstärkten respiratorischen Verteilungsstörung nach dem frühzeitigen Einsetzen der pulmonalen vasculären Perfusions-(Mikrozirkulations-)störung zu deuten.

Wir müssen somit abschließend feststellen, daß auf den Verlauf des tierexperimentellen Membransyndroms, gemessen an dem Schweregrad der histologischen Lungengewebsveränderungen, durch eine prophylaktische Behandlung mit ADRENOXYL bei den vorbehandelten Versuchstieren im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrolltieren kein Einfluß ausgeübt werden konnte. Dabei erhebt sich die Frage, inwieweit sich die Wirkung einer sogenannten oder auch tatsächlich permeabilitätshemmenden Substanz überhaupt aus der Entwicklung der pathologischen Lungengewebsveränderungen des Membransyndroms ablesen läßt.

D. Zusammenfassung

1. Auch heute noch ist der Anteil des Membransyndroms (idiopathisches Atemnotsyndrom, idiopathic respiratory distress syndrome) an der perinatalen Mortalität der Früh- und Neugeborenen bedeutsam. Das macht es erforderlich, daß trotz deutlicher Erfolge nach Einführung der Puffertherapie (Senkung der Letalität beim RDS) die Therapie des RDS weiter ergänzt werden sollte.

2. Es wurde eine Übersicht über die heute stark angewachsene Literatur des Membransyndroms gegeben und die wesentlichen pathologischen und klinischen Veränderungen beim Membransyndrom an Hand der Literatur dargestellt, die heutigen Vorstellungen über die Aetiologie und Pathogenese des Membransyndroms diskutiert und die therapeutischen Möglichkeiten beim RDS aufgezeigt.

3. Die Aetiologie und Pathogenese des RDS erscheint heute weitgehend geklärt. Im Mittelpunkt des pathologischen Geschehens steht die zunächst latente, später progredient werdende Asphyxie (im Sinne der blutchemischen Definition von Acidose und Hypoxie).

4. Als kausale Therapeutika, die in die pathogenetisch wirksame, primär latente Asphyxie entscheidend eingreifen, können nur solche Substanzen wirksam sein, die die Asphyxie bekämpfen bzw. vermindern wie z.B. die von USHER 1959 eingeführte Puffertherapie und Sauerstoff.

5. Eine in diesem Sinne geeignet erscheinende Angabe, daß nach postpartaler i.v. Zufuhr von konzentrierter Humanalbuminlösung bei asphyxie-gefährdeten Frühgeborenen ein RDS in geringerem Prozentsatz auftreten soll als bei nicht vorbehandelten Frühgeborenen, wurde von COOKE 1960 gemacht. Dies wurde von uns in einer tierexperimentellen Untersuchung überprüft.

6. In einer weiteren Versuchsserie wurde der Einfluß einer in der klinischen Praxis von KEUTH 1962 u.a. bei asphyxie-belasteten Früh- und Neugeborenen postpartal verabreichten Substanz: Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl) ebenfalls tierexperimentell nachuntersucht.

7. Das Membransyndrom wurde bei neugeborenen Meerschweinchen durch Beatmung mit einem Hyperkapnie erzeugenden Kohlensäure/Sauerstoffgasgemisch (Zusammensetzung: 12 % O_2 und 88 % CO_2) ausgelöst.

8. In einer ersten Versuchsserie wurden 28 neugeborene Meerschweinchen (Versuchstiere), die mit einer 20 % Humanalbuminlösung vorbehandelt worden waren,und 13 unbehandelte neugeborene Meerschweinchen (Kontrolltiere) unterschiedlich langen Zeiten (5 - 40 Std.) dem das Syndrom erzeugenden Gasgemisch ausgesetzt und nach dem Versuchsende getötet. Die pro Versuchstier verabreichte 20 %ige Humanalbumindosis betrug 15 ml/kg KG und wurde 24 Std. vor Versuchsbeginn (= Resorptionszeit) intraperitoneal injiziert.

9. Am Ende des Versuches wurden Bestimmungen der Bluteiweißwerte (Gesamteiweißwert und Elektrophorese) und stichprobenartig Blutgasbestimmungen vorgenommen.

10. Nach der histologischen Aufarbeitung des entnommenen Lungengewebes (es wurde das histologische Standardverfahren: Formolfixierung, Paraffineinbettung, Stufenschnitte und HE-Färbung angewandt) wurden die von jedem Tier angefertigten Lungengewebsschnitte nach der von KEUTH 1962 angewandten Methodik auf den Schweregrad der typischen Lungengewebsveränderungen beim RDS (Kongestion, Atelektasen, alveoläre Oedeme, hyaline Membranen und pulmonale Haemorrhagien) mikroskopisch untersucht und ausgewertet.

11. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung wurden einer statistischen Überprüfung unterzogen. Die

Prüfung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe einer Regressionsrechnung. Untersucht wurde einmal die Beziehung zwischen dem Schweregrad der Lungengewebsveränderungen und der Zeit, der die Tiere dem Gasgemisch ausgesetzt waren; ferner wurde der Schweregrad des angetroffenen histologischen Befundes der Versuchs- und der Kontrolltiere für jedes untersuchte Symptom miteinander verglichen und auf Signifikanz geprüft.

12. Die erzielte Steigerung des Gesamteiweißwertes bei den mit 20 %iger Humanalbuminlösung vorbehandelten Versuchstieren betrug gegenüber den Kontrolltieren nach dem Versuchsende durchschnittlich 0.63 g % und betraf überwiegend die Fraktion der Albumine. Sie war bei der relativ hohen Dosis 15 ml/kg KG = 3 g Protein quantitativ geringer als erwartet.

13. Die histologische Untersuchung des Lungengewebes ergab, daß bei allen untersuchten Meerschweinchen ein Membransyndrom unterschiedlichen Schweregrades nachweisbar war. Verhindert werden konnte das Membransyndrom bei den vorbehandelten Versuchstieren in keinem Falle.

14. Im Einzelnen ergab die histologische Untersuchung, daß die für das Membransyndrom sehr bedeutungsvolle Kongestion nach kürzester Untersuchungszeit voll ausgebildet war und auch während des gesamten Beobachtungszeitraumes in gleichbleibendem Schweregrad nachweisbar blieb. Zwischen Versuchs- und Kontrolltieren traten nur geringfügige Unterschiede im Schweregrad auf.

Die Atelektasebildung war bei den Versuchstieren zu Beginn des Versuches geringer als bei den Kontrolltieren. Am Ende des Versuches stellte sich bei den Versuchs- und Kontrolltieren eine Angleichung in Bezug auf den Schweregrad der Atelektasebildung ein.

Alveoläre Oedeme waren bei den Versuchstieren in einem geringeren Schweregrad ausgebildet als bei den Kontroll-

tieren. Bei den Versuchstieren war die Entwicklung der alveolären Oedeme gegenüber den Kontrolltieren ausgeprägter. Am Ende des 40-stündigen Versuches war der Schweregrad der Oedembildung bei den Versuchstieren und Kontrolltieren etwa gleich stark.

Einer nur geringgradigen Membranbildung mit nur leicht zunehmender Entwicklungstendenz bei den Versuchstieren stand eine deutlich stärkere Entwicklung der hyalinen Membranen bei den Kontrolltieren gegenüber. In der zeitlichen Folge des Auftretens der Membranen schienen sie bei den Versuchstieren etwa 15 - 20 Std. später aufzutreten als bei den Kontrolltieren.

Bei den Versuchstieren traten pulmonale Haemorrhagien während des gesamten Versuchs in einem zunehmenden Schweregrad auf, während bei den Kontrolltieren die anfänglich stärker ausgebildeten pulmonalen Haemorrhagien bis zum Versuchsende in stetiger Abnahme begriffen waren.

15. Die statistische Untersuchung der histologischen Befunde zeigte (vorbehaltlich des geringen Umfanges des statistischen Materiales), daß sich zwischen dem Schweregrad der Lungengewebsveränderung und der Expositionszeit für die Oedem- und Membranbildung eine statistisch signifikante Abhängigkeit ergab. Für das Symptom der Kongestion, der Atelektasen und der pulmonalen Haemorrhagien ließ sich jedoch keine statistisch signifikante Abhängigkeit nachweisen. Der Vergleich der Entwicklungstendenzen des Schweregrades der jeweils untersuchten Lungengewebsveränderungen ergab nur für das Symptom der pulmonalen Haemorrhagien eine statistisch signifikante Differenz zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. Für alle anderen untersuchten Symptome (Kongestion, Atelektasen, Oedeme und Membranen) liessen sich bezüglich des Schweregrades im histologischen Befund zwischen Versuchs- und Kontrolltieren statistisch

keine signifikanten Differenzen nachweisen.

16. Wir konnten den von COOKE 1960 angegebenen günstigen Einfluß prophylaktisch verabreichter Proteinlösung auf den Verlauf des RDS, überprüft an der Entwicklung der Lungengewebsveränderungen beim tierexperimentellen Membransyndrom, nicht bestätigen (vorbehaltlich des kleinen Kollektivs der untersuchten Meerschweinchen). Wir vermuten Teileinflüsse, da die zu Versuchsbeginn aufgetretenen Differenzen im Schweregrad der Lungengewebsveränderungen gewisse Teileinwirkungen der injizierten Albuminlösung vermuten lassen. Statistisch waren diese Differenzen jedoch für die pathophysiologisch wichtigsten Symptome nicht zu sichern.

17. In einer zweiten Versuchsserie wurden 41 neugeborene Meerschweinchen (Versuchstiere), die vor Versuchsbeginn und wiederholt während des Versuches mit Adrenochrom-monosemicarbazon (Adrenoxyl) vorbehandelt worden waren, und 17 unbehandelte neugeborene Meerschweinchen (Kontrolltiere) für unterschiedlich lange Zeiten (5 - 40 Std.) dem Syndrom erzeugenden Gasgemisch ausgesetzt und nach dem Versuchsende getötet. Die pro Versuchstier verabreichte Dosis betrug 5.0 ml/kg KG und wurde 45 Min. vor Versuchsbeginn (= Resorptionszeit) i.m. injiziert.

18. Am Ende des Versuches wurden stichprobenartige Blutgasbestimmungen nach der Methode von ASTRUP vorgenommen.

19. Die bei dieser Untersuchung angewandte Methodik und die Kriterien, nach denen die dabei von uns erhobenen histologischen Befunde dieser Versuchsserie statistisch überprüft wurden, waren die gleichen wie in der vorausgegangenen Untersuchung.

20. Die histologische Untersuchung des Lungengewebes dieser Versuchsserie ergab ebenfalls, daß bei allen

untersuchten neugeborenen Meerschweinchen (Versuchs- und Kontrolltiere) ein Membransyndrom unterschiedlichen Schweregrades nachweisbar war. Bei keinem der vorbehandelten Versuchstiere konnte das Membransyndrom verhindert werden.

21. Im Einzelnen ergab die histologische Untersuchung, daß die pathophysiologisch bedeutungsvolle Kongestion auch in dieser Versuchsserie nach kürzester Versuchsdauer in maximalstem Schweregrad bei Versuchs- und Kontrolltieren ausgebildet war. Die Entwicklungstendenz war während des gesamten Versuches leicht abnehmend. Der Schweregrad der Kongestion war bei den Versuchstieren stärker als bei den Kontrolltieren.

Atelektasen traten bei den Versuchstieren anfänglich in geringerem Schweregrad auf als bei den Kontrolltieren. Die Entwicklungstendenz nahm bei den Versuchstieren jedoch bis zum Versuchsende deutlich zu. Die Atelektasen traten zwar bei den Kontrolltieren zu Beginn des Versuches in einem etwas stärkeren Schweregrad auf als bei den Versuchstieren, die Entwicklungstendenz war jedoch als annähernd gleichbleibend zu bezeichnen.

Alveoläre Oedeme waren bei den Versuchstieren durchschnittlich in einem stärkeren Schweregrad anzutreffen als bei den Kontrolltieren. Die Entwicklung der alveolären Oedeme nahm in beiden Versuchsgruppen während des gesamten Untersuchungszeitraumes im gleichen Umfange zu.

Eine fast vergleichbare Situation fand sich beim Auftreten von hyalinen Membranen im Lungengewebe. Die Membranbildung war bei den Versuchstieren in einem stärkeren Schweregrad als bei den Kontrolltieren nachweisbar. Die Tendenz zur Membranbildung nahm während des gesamten Untersuchungszeitraumes bei beiden Versuchstiergruppen deutlich in gleichem Umfange zu.

Bei den Versuchstieren traten pulmonale Haemorrhagien anfänglich in einem stärkeren Schweregrad auf als bei den Kontrolltieren. Die Tendenz zur Entwicklung von Haemorrhagien nahm während der gesamten Untersuchungszeit bei den Versuchstieren ab. Bei den Kontrolltieren traten Haemorrhagien im Lungengewebe in einem geringeren Schweregrad auf als bei den Versuchstieren. Während des Versuches waren sie bei ihnen in einem etwa gleichbleibenden Schweregrad nachweisbar.

22. Die statistische Untersuchung der histologischen Befunde dieser Tierserie zeigte (vorbehaltlich des geringen Umfanges des statistischen Materials), daß zwischen dem Schweregrad der Lungengewebsveränderungen und der Expositionszeit im Hinblick auf die Oedem- und Membranbildung eine statistisch signifikante Abhängigkeit, für das Symptom der Kongestion und der Atelektasen nur eine teilweise und für die pulmonalen Haemorrhagien keine statistisch signifikante Abhängigkeit nachweisbar war. Der Vergleich der Entwicklungstendenzen des Schweregrades der Lungengewebsveränderungen bei den Versuchs- und Kontrolltieren zeigte nur für das Symptom der Atelektasen eine statistisch signifikante Differenz bezüglich des Schweregrades des histologischen Befundes zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. Für alle anderen untersuchten Symptome (Kongestion, Oedem, Membranen und pulmonale Haemorrhagien) ließen sich zwischen der Gruppe der Versuchs- und Kontrolltiere statistisch keine signifikanten Differenzen nachweisen.

23. Auf den Verlauf des tierexperimentellen Membransyndroms konnte, gemessen am Schweregrad der histologischen Lungengewebsveränderungen, durch die prophylaktische Behandlung mit Adrenoxyl bei den Versuchstieren kein Einfluß ausgeübt werden. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren traten Extravasate bei den vorbehandelten Versuchstieren sogar in einem stärkeren Schweregrad auf. Auch die Nei-

gung zu Atelektasen war bei den Versuchstieren stärker als bei den Kontrolltieren. Die statistische Untersuchung ergab keine ausreichende Sicherung der histologischen Befunde.

E. Literaturverzeichnis

1. ADAMS, F.H., FUJIWARA, T., EMMANOUILIDES, G.and SCUDDER, A.: Surface properties and lipids from lungs of infants with hyaline membrane disease. J.Pediat. 66, (1965): 357

2. AHVENAINEN, E.K.: On the changes in dilatation and signs of aspiration in fetal and neonatal lungs. Acta paediat. 35, (1948): Suppl. 3

3. AHVENAINEN, E.K.: On asphyxial membranes inlungs of newborns. Acta paediat. 40, (Suppl.), (1951): 83

4. AHVENAINEN, E.K.: Über die klinischen Symptome der Atemstörungen beim Neugeborenen. Arch.Kinderheilk. 167, (1962): 113

5. ALBRIGHT, C.M., FORBES, A.P. and REIFENSTEIN, E.C.: The fate of plasma protein injected intravenously. Tr.A.Amer.Physicians. 59, (1946): 221

6. AMBRUS, C.M., WEINTRAUB, D.H. and AMBRUS, J.L.: Enzyms of the blood clotting and fibrinolysin systems in mature and premature infants and infants with hyaline membrane disease; before and after therapy with human plasmin. Amer.J.Dis.Child. 102, (1961a): 639

7. AMBRUS, C.M., WEINTRAUB, D.H., AMBRUS, J.L. and DUNPHY, D.: Experimental hyaline membrane disease in guinea pigs; Therapeutic trial with human plasmin. Amer.J.Dis.Child. 102, (1961b): 639

8. AMBRUS, C.M., WEINTRAUB, D.H., DUNPHY, D., DOWD, J.E., PICKREN, J.W., NISWANDER, K.R. and AMBRUS, J.L.: Studies on hyaline membrane disease. I.The fibrinolysin system in pathogenesis and therapy. Pediatrics 32, (1963): 10

9. APGAR, V.: Proposal for a new method of elevation of newborn infants. Anesth.Analg. 32, (1953): 260

10. AREY, J.B. and DENT, J.: Causes of fetal and neonatal death with special reference of pulmonary and inflammatory lesions. J.Pediat. 42, (1953): 1

11. ASTRUP, P.: Einfache elektrometrische Technik zur Bestimmung des Kohlendioxyddruckes im Blut und Plasma, Gesamtgehaltes an Kohlendioxyd im Plasma und Bikarbonates im abgetrennten Plasma bei festem Kohlendioxyddruck (40 mmHg). Scand.J.Clin.Lab.Invest. 8, (1956): 33

12. ASTRUP, P.: Erkennung von Störungen des Säure-Basen-Stoffwechsels und ihre klinische Bedeutung. Klin.Wschr. 35, (1957): 794

13. AVERY, M.E. and MEAD, J.: Surface properties in relation to atlectasis and hyaline membrane disease. Amer.J.Dis.Child. 97, (1959): 517

14. BARTER, R.A.: Pulmonary hyaline membrane. Further observations on epithelial origin. Arch.Dis.Child. 37, (1962): 314

15. BARTER, R.A. and MADDISON, T.G.: The nature of the neonatal pulmonary hyaline membrane. Arch.Dis.Child. 37, (1960): 460

16. BELLER, F.K.: Nachweis der Beeinflussung der Kapillarresistenz durch Adrenoxyl. Mat.Med.Nordm. 13, (1961): 2

17. BERFENSTAM, R., EDLUND, T. and ZETTERGREN, L.: The hyaline membrane disease. A review of earlier clinical and experimental findings and some studies on the pathogenesis of hyaline membranes in O_2-intoxicated rabbits. Acta paediat. 47, (1958a): 82

18. BERFENSTAM, R., EDLUND, T. and ZETTERGREN, L.: The hyaline membrane disease. The influence of high oxygen concentration on ciliary activity in respiratory tract. An experimental study on rabbits. Acta paediat. 47, (1958b): 527

19. BERGENTZ, S.E.: Pathophysiologie der Mikrozirkulation. In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks. Hrsg.: O.H.JUST und H.LUTZ Stuttgart: Thieme Verlag 1965

20. BERMAN, J.R., MOSELEY, R.V., LAMBORN, P.B. and SLEEMAN, H.K.: Thoracic duct lymph in shock. Gas exchange, acid-base balance and lysosomal enzym in haemorrhagic and endotoxin shock. Ann.Surg. 169, (1969): 202

21. BJØRNEBOE, M.: Serum albumin and serum globulin after intravenous injection of large amounts of globulin and albumin. A hypothesis about the regulation of the colloidosmotic pressure of the blood. Acta path.microbiol.Scand. 22, (1945): 323

22. BLYSTAD, W., LANDING, B.H. and SMITH, C.A.: Pulmonary hyaline membranes in newborn infants. Statistical, morphological and experimental study of their nature, occurence and significance. Pediatrics 8, (1951): 5

23. BLYSTAD, W.: Blood gas determinations on premature infants. II. Investigations of premature infants with early neonatal dyspnea. The hyaline membrane syndrome. Acta paediat. 45, (1956): 103

24. BREEMEN, V.L.van, NEUSTEIN, H.B. and BRUNS, P.D.: Pulmonary hyaline membranes studied with the electron microscope. Amer.J.Pathol. 33, (1957): 769

25. BRUNS, P.D. and SHIELDS, L.V.: The pathogenesis and relationships of the hyaline-like pulmonary membrane (disease) to premature neonatal mortality. Amer.J.Obstet.Gynec. 61, (1951): 953

26. BRUNS, P.D., COOPER, W.E. and DROSSE, V.E.: Maternal-fetal oxygen and acid-base studies and their relationships to hyaline membrane disease in newborn infants. Amer.J.Obstet.Gynec. 82, (1961): 1079

27. BUCHBORN, E.: Stoffwechselveränderungen im Schock und ihre Bedeutung für die Schockbehandlung. Internist 3, (1962): 522

28. BUCHER, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen mit Berücksichtigung der Histopathologie und der mikroskopischen Diagnostik. Bonn: Huber Verlag 1962

29. BÜCHERL, E.S. und KLOOS, K.: Anatomische Befunde, Elektrolythaushalt und Gasspannung im Blut vor, während und nach experimenteller Beatmung mit extrem hohen Kohlensäurekonzentrationen bei Hunden. Verh.Dtsch.Ges.Path. 44, (1960): 251

30. BUCKINGHAM, S. and SOMMERS, S.C.: Pulmonary hyaline membranes. A study of the infant disease and experimental hyaline membranes induced pharmacologically. Amer.J.Dis.Child. 99, (1960): 216

31. BUCKINGHAM, S., SOMMERS, S.C. and SHERWIN, R.P.: Lesion of the dorsal vagal nucleus in respiratory distress syndrome. Amer.J.Clin.Path. 48, (1967): 2

32. CAMPICHE, M., PROD'HOM, S. et GAUTIER, A.: Etude an microscope electronique du poumon de prematures morts en destress respiratoire. Ann.paediatr. 196, (1961): 81

33. CAMPICHE, M., GAUTIER, A., HERNANDEZ, E.I. and REYMOND, A.: An electron microscope study of the fetal development of human lung. Pediatrics 32, (1963): 976

34. CELANDER, O.: Diskussionsbemerkung. In: Nutrica, Symposium on the Adaption of the Newborn Infant to extrauterine life. Ed.: J.H.P.JONXIS, H.K.A.VISSER and J.A.TROELSTRA. Leiden: Verlag Kroese 1964

35. CERDERGREN, B. and WERSALL, J.: Pulmonary demage caused by poisoning. An electronmicroscopic study in mice. Acta paediat. 48, (1959): 477

36. CHU, J., CLEMENTS, J.A., COTTON, E., KLAUS, M.H., SWEET, A.Y., THOMAS, H.A. and TOOLEY, W.H.: The pulmonary hypoperfusion syndrome. (Preliminary Report) Pediatrics 35, (1965): 733

37. CHU, J., CLEMENTS, J.A., COTTON, E.K. KLAUS, M.H., SWEET, A.Y., TOOLEY, W.H., BRADLEY, B.L. and BRANDORFF, L.C.: Neonatal pulmonary ischemia. Part I: Clinical and physiological studies. Pediatrics 40, (1967): 709

38. CLAIREAUX, A.E.: Hyaline membrane in neonatal lung. Lancet 1953/II, 749

39. CLARK, A.C.L. and GAIRDNER, D.: Postnatal plasma shift in premature infants. Arch.Dis.Child. 35, (1960): 352

40. CLEMENTS, J.A.: Surface tension of lung extracts. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 95, (1957): 180

41. CLEMENTS, J.A., BROWN, E.S. and JOHNSON, R.P.: Pulmonary surface tension and the mucus lining of the lungs. J.App.Physiol. 12, (1958): 262

42. COHEN, M.M., WEINTRAUB, D.H. and LILIENFELD, A.M.: The relationship of pulmonary hyaline membrane to certain factors in pregnancy and delivery. Pediatrics 26, (1960): 42

43. COOK, C.D., SUTHERLAND, J.M., SEGAL, S., CHERRY, R.B., MEAD, J., Mc ILROY, M.B. and SMITH, C.A.: Studies of respiratory physiology in the newborn infant. Measurements of mechanics of respiration. J.Clin.Invest. 36, (1957): 440

44. COOK, C.D.: Some aspects of respiratory physiology in newborn. J.Pediat. 61, (1962): 105

45. COOKE, W.D.D.: Prognostic significance of serum protein content in premature babies and its relation to pulmonary hyaline membrane. Preliminary comunication. Med.J.Austrial. 1960, 887

46. CORNELISSEN, P.J.H.C., RAVENSTEYN, H.van, OVING, H. en TEGELAERS, W.H.H.: Het "respiratory" distress syndroom bij prematuren. Maandsschr.Kindergeneesk. 31, (1963): 273

47. CORNER, B.: Prematurity. London: Cassel Thomas Publisher 1960

48. CROSSE, V.H.: The premature baby. 5th ed. London: Churchill 1957

49. CROSSE, V.H.: Atelektasis with hyaline membrane. Ann.paediatr.fenn. 3, (1957): 153

50. CROSSE, V.H.: Atelektasis with hyaline membranes and Vitamin E. Pediat.intern.(Roma) 9, (1959): 229

51. DAVIS, J.A.: Antihistamin drugs in neonatal respiratory distress syndrom. Lancet 1961/II, 1451

52. DAWES, G.S.: Anoxia and survival after birth. Proc.Roy.Soc.Med. 53, (1960): 1039

53. DAWES, G.S.: The respiratory distress syndrome of the newborn. (Abstr.) Wld.Med. 37, (1965): 73

54. DAWES, G.S. and MOTT, J.C.: Vascular tone of the foetal lung. J.Physiol. 164, (1962): 465

55. DEICHMILLER, M.P. and DIXON, J.F.: The metabolism of serum proteins in neonatal rabbits. J.Gen.Physiol. 43, (1960): 1047

56. DICK, F. and PUND, E.R.: Asphyxia neonatorum and the vernix membrane. Arch.Pathol.(Chicago) 47, (1949): 307

57. DIXON, F.J. and MAURER, P.H.: Effects of large infusions of heterologous serum proteins on the serum protein metabolism of rabbits. J.Exp.Med. 101, (1955): 233

58. DURAN-JORDAN, F., HOLZEL, A. and PATTERSON, W.H.: A histochemical study of pulmonary hyaline membrane. Arch.Dis.Child. 31, (1956): 113

59. EMMERICH, R.: Das Bluteiweißbild. Stuttgart: Enke Verlag 1957

60. ENGEL, S.: Die Lunge des Kindes. Stuttgart: Thieme Verlag 1950

61. EWERBECK, H. und LEVENS, E.E.: Elektrophoretische Untersuchungen am Fetalserum. Klin.Wschr. 28, (1950): 582

62. EWERBECK, H. und LEVENS, E.E.: Die Bildung der Serumeiweißkörper des kindlichen Organismus bis zur Geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen Serumeiweißspektrum während der Schwangerschaft. Mschr.Kinderheilk. 98, (1950): 436

63. FABER, S. and SWEET, L.K.: Amniotic sac contents in lungs of infants. Amer.J.Dis.Child. 42, (1931): 1372

64. FABER, S. and J. WILSON: The hyaline membrane in lungs. Descriptive study. Arch.Pathol.(Chicago) 14, (1932): 437

65. FABER, S. and WILSON, J.: The hyaline membrane in lungs. Experimental study. Arch.Pathol.(Chicago) 14, (1932): 450

66. FEINBERG, S.B. and GOLDBERG, M.E.: Hyaline membrane disease. Preclinical roentgen diagnosis. Radiology 68, (1957): 185

67. FRAILLON, J.M.G. and KITCHEN, W.H.: The relationship between serum protein levels and hyaline membrane disease in premature babies. Med.J.Austrial. 2, (1962): 941

68. FRIEDLÄNDER, M.: Über Blutstillung und Schockbekämpfung in der Chirurgie. Mat.Med.Nordm. 1956, (Wiss.Beibl. Nr. 17)

69. FRIEDLÄNDER, M.: Neuere klinische Ergebnisse mit Adrenoxyl. Mat.Med.Nordm. 9, (1959): 279

70. FRIEDRICH, S.: Das Krankheitsbild der hyalinen Membranen bei Frühgeborenen. Z.Kinderheilk. 82, (1959): 367

71. GAIRDNER, D., MARKS, J., ROSCOE, J.D. and BRETTELL, O.: The fluid shift from the vascular compartment immediatly after birth. Arch.Dis.Child. 33, (1958): 489

72. GAJL-PECZALSKA, K.: Plasma protein composition of hyaline membrane in the newborn as studied by immunofluorescence. Arch.Dis.Child. 39, (1964): 226

73. GAMP, R. und KOLLER, Th.jr.: Die Neugeborenen-Acidose und ihre Behandlung. Gynaec. 158, (1964): 164 u. 209

74. GATTO, A.: Die Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen und ausgetragenen Neugeborenen. Acta paediat.lat.(Reggio Emilia) 13, (1960): 58

75. GAVALLER, B.von: Die hyalinen Membranen in der Lunge Neugeborener. Verh.Dtsch.Ges.Path. 40, (1956): 191

76. GEIGY, J.R. AG: Documenta Geigy.Wissenschaftliche Tabellen. 6.Aufl. 1960

77. GELIN, L.E.: Hämatorheologische Veränderungen bei Trauma. In: Schock und Plasmaexpander. Hrsg. K.HORATZ u. R.FREY Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1964

78. GILMER, W.S. and HAND, H.A.: Morphologic studies of hyaline membranes in newborn infants. Arch.Pathol.(Chicago) 59, (1955): 207

79. GITLIN, D. and CRAIG, J.M.: The nature of the hyaline membrane in asphyxia of the newborn. Pediatrics 17, (1956): 64

80. GITLIN, D. and JANEWAY, C.A.: Some isotopic studies on the distribution and metabolism of plasma protein. Advanc.Biol.Med.Physiol. 7, (1960): 249

81. GLUCK, L., KULOVICH, M.V., MOTOYAMA, E.K., SMITH, R.L., EIDELMAN, A., KHAZIN, A. and COOK, C.D.: A biochemical basis for the respiratory distress syndrome. Pediat.Res. 1, (1967): 290

82. GOEBEL, A., KOBURG, E. und THELEN, H.: Über Zusammenhänge zwischen der Lokalisation und der Entstehung der pulmonalen hyalinen Membranen bei Frühgeborenen. Frankf.Z.Path. 72, (1962): 111

83. GREGG, R.H. and BERNSTEIN, J.: Pulmonary hyaline membranes and the respiratory distress syndrome. Amer.J.Dis.Child. 102, (1961): 871

84. GRELL, A. und STÜRMER, K.: Der Bluteiweißgehalt von Feten und Neugeborenen mit Berücksichtigung übertragener Kinder. Arch.Gynaec. 182, (1953): 497

85. GRONIOWSKI, J. and BICZYSKOWA, W.: The fine structure of the lungs in the course of hyaline membrane disease of the newborn infant. Biol.Neonat.(Basel) 5, (1963): 113

86. GRUENWALD, P.: Asphyxia, trauma and shock at birth. Arch.Pediat. 67, (1950): 103

87. GRUENWALD, P.: Prenatal origin of the respiratory distress (hyaline membrane) syndrome of the premature infants. Lancet 1960/I, 230

88. GRUENWALD, P.: Pulmonary pathology in the respiratory syndrome. Structural and surface tension changes. Pediat.Clin.N.Amer. 13, (1966): 703

89. GUPTA, J.M.: The effect of THAM on the oxygen tension of arterial blood in neonatal respiratory distress syndrome. Lancet 1965/I, 734

90. GUPTA, J.M., DAHLENBURG, G.W. and DAVIS, J.A.: Changes in blood gas tension following administration of amine buffer THAM to infants with respiratory distress syndrome. Arch.Dis.Child. 42, (1967): 416

91. HADDAD, H.M., YI YOUNG, H.D. and GELLIS, S.S.: Studies on respiratory rate in newborn. Its use in the elevation of respiratory distress in infants of diabetic maothers. Pediatrics 17, (1956): 204

92. HARDAWAY, R.M.: Microcoagulation in shock. Amer.J.Surg. 110, (1965): 298

93. HARDAWAY, R.M.: Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock. Amer.J.Cardiol. 20, (1967): 161

94. HARDIE, G., HEESE, V.de and KENCH, J.E.: Serum proteins in idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. Lancet 1965/II, 876

95. HARDIE, G. and KENCH, J.E.: Maternal serum-proteins in idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. Lancet 1967/I, 809

96. HARDIE, G., HARRISON, V.C. and KENCH, J.E.: Further observations on serum proteins in respiratory distress syndrome of the newborn. Arch.Dis.Child. 43, (1968): 471

97. HATHAWAY, W.E., MULL, H.H. and PECHET, G.S.: Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Pediatrics 43, (1969): 233

98. HAUPT, H.: Über das Schocksyndrom des Neugeborenen nach vorzeitiger Placentalösung. Münch.med.Wschr. 9, (1963): 441

99. HAUPT, H.: Untersuchungen über den Einfluß perinataler Störungen auf das Blutgerinnungssystem des Neugeborenen. Z.Kinderheilk. 89, (1964): 180

100. HAUPT, H.: Früh- und Spätschädigungen des Kindes nach mütterlichen Blutungen in der Spätschwangerschaft. Arch.Gynäkol. 204, (1967): 154

101. HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxologie. Leipzig: VEB Thieme Verlag 1961

102. HELWIG, H.: Die Behandlung der Neugeborenen Asphyxie. Melsunger Med.Mitt.(Firma B. Braun, Melsungen) 41, Suppl. II), (1967): 102

103. HIRSCH, H., BENEICKE, U. und POPESKOVIC, D.: Die Entstehung von Thrombozytenaggregaten durch Asphyxie beim Hund. Pflügers Arch. 281, (1964): 201

104. HITZIG, H.: Das Bluteiweißbild im Säuglingsalter. Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 19, (1961): 228

105. HOCHHEIM, K.: Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. Path.anat.Arbeiten Joh.Orth gewidmet, Berlin 1903, 421

106. HUMPHREY, J.H.: The metabolism of homologous and heterologous serum proteins in baby rabbits. Immunology 4, (1961): 380

107. HUMPHREY, J.H. and TÜRK, J.E.: Immunological unresponsiveness in guinea pigs. I. Immunological unresponsiveness to heterologous serum proteins. Immunology 4, (1961): 301

108. HUMPHREYS, P.W., NORMAND, I.C.S., REYNOLDS, E.O.R. and STRANG, L.B.: Pulmonary lymph flow and the uptake of liquid from the lungs of the lamb at the start of breathing. J.Physiol.(London) 193, (1967): 1

109. HUTCHISON, J.H., KERR, M.M., PHAIL, M.F.M., DOUGLAS, T.A., SMITH, G., NORMAN, J.N. and BATES, E.H.: Studies in the treatment of the pulmonary syndrome of the newborn. Lancet 1962/II, 465

110. HUTCHISON, J.H., KERR, M.M., DOUGLAS, T.A., INALL, T.A. and CROSBIE, J.C.: A therapeutic approach in 100 cases of respiratory distress syndrome of the newborn infant. Pediatrics 33, (1964): 965

111. JAMES, L.S.: Changes in the heart and lungs at birth. J.Pediatr. 51, (1957): 95

112. JAMES, L.S.: Physiology of respiration in newborn infants and in the respiratory distress syndrome. Pediatrics 24, (1959): 1069

113. JAMES, L.S.: Acidosis of the newborn and its relation to birth asphyxia. Acta Paediat. 49, (Suppl.122), (1960): 17

114. JAMES, L.S. and BURNARD, E.D.: Biochemical changes occuring during asphyxia at birth and some effects on the heart. In: Ciba Found. Sympos.on somatic stability in the newly born. London: Churchill 1961

115. JAMES, L.S. and ROWE, R.D.: The pattern of response of pulmonary and systemic arterial pressure in newborn and older infants to short periods of hypoxia. J.Pediatr. 51, (1957): 5

116. JAMES, L.S., WEISBROT, I.M., PRINCE, C.E., HOLADAY, D.A. and APGAR, V.: The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. J.Pediatr. 52, (1958): 379

117. JARRE, W., KETTERLE, W. und REINWEIN, H.: Zur Behandlung des Respiratory-Distress-Syndroms bei Frühgeborenen mit THAM und Netzmitteln. Helv.paediat.Acta 20, (1965):27

118. JAYLE, G.E., GELLER, V., JAQUENOUD, P. et RIGORD, Y.: Plasmatique et Monosemicarbazone D'adrenochrome. Anaesth. et Analgesie 13, (1956): 338

119. JAYKKA, S.: Capillary erection and the structural appearence of fetal and neonatal lungs. Acta Paediat. 47, (1958): 484

120. JOHNSON, W.C. and MEYER, J.R.: A study of pneumonia in the stillborn and newborn. Amer.J.Obstet.Gynec. 9, (1925): 151

121. KAPLAN, S., FOX, R.P. and CLARK, L.C.: Amine buffer in the mangement of acidosis. Amer.J.Dis.Child. 103, (1962): 4

122. KARLBERG, P.: The lung function. In: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Hrsg. F.LINNEWEH Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1959

123. KARLBERG, P.: Adaption of the lungs in air-breathing. In: Nutrici Sympos. on adaption of the newborn infant to extrauterine life. Ed.by J.H.P.JONXIS, H.K.A, VISSER and J.A.TROELSTRA Leiden: Verlag Kroese 1964

124. KARLBERG,P., COOK, C.D., O'BRIEN, D., CHERRY, R.B. and SMITH, C.A.: Studies of respiratory physiology in the newborn infant.II. Observations during and after respiratory distress. Acta Paediat. 43, (Suppl. 100), (1954): 397

125. KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Hrsg. M.STÄMMLER Bd.II/2 Berlin: De Gruyter 1960

126. KAWAKAMI, Ch.: The effect of induced hypoxemia on serum protein fractions. A clinical pathophysiological study. Jap.Circul.J. 25, (1961): 74

127. KEITH, J.D., ROSE, V., BRAUDO, M. and ROWE, R.B.: The electrocardiogramm in the respiratory distress syndrome and related cardiovascular dynamics. J.Pediat. 59, (1961): 167

128. KEUTH, U.: Beitrag zur Aetiologie, Häufigkeit, Prophylaxe und Therapie der pulmonalen hyalinen Membranen bei Frühgeborenen. Z.Kinderheilk. 82, (1959): 139

129. KEUTH, U.: Klinik und Therapie der perinatalen Hypoxie. In: Probleme der ersten Lebenstage. Hrsg. H.HELLNER Stuttgart: Schattauer 1961

130. KEUTH, U.: Das Syndrom der pulmonalen hyalinen Membranen der Neu- und Frühgeborenen. Med.Habilitationsschrift Köln 1962

131. KEUTH, U.: Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Exp.Med.Path.u.Klinik Bd. 16 Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1965

132. KEUTH, U.: Einige besondere Gesichtspunkte zum Membransyndrom. Pädiat.Pädiol. 2, (1967a): 180

133. KEUTH, U.: Natrium-Bikarbonat-Glucose-Infusionen beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Ergebn. sechsjähriger Erfahrungen. Dtsch.med.Wschr. 92, (1967b): 248

134. KEUTH, U.: Aetiologie und Pathogenese des Membransyndroms. Gegenwärtiger Stand der Erkenntnisse. Pädiat.Pädiol. 4, (1968a): 29

135. KEUTH, U.: Therapie des Membransyndroms beim Früh- und Neugeborenen. Mschr.Kinderheilk. 116, (1968b): 598

136. KEUTH, U.: Das Atemnotsyndrom (Membransyndrom) und seine Behandlung. Mschr.Kinderheilk. 118, (1970): 52

137. KEUTH, U. und ADENAUER, F.: Untersuchung zur Wirksamkeit von Alkali-Glucose-Infusionen bei der protrahierten Acidose der Früh- und Neugeborenen (Krankheit der hyalinen Membranen). Z.Kinderheilk. 88, (1963): 244

138. KEUTH, U. und EISELE, O.G.: Weitere Untersuchungen zur asphyktischen Aetiologie des Membransyndroms der Früh- und Neugeborenen. Z.Kinderheilk. 96, (1966): 80

139. KEUTH, U. und KÖHLER, H.: Untersuchungen zur Wirkung von Complamin beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Mschr.Kinderheilk. 116, (1968): 255

140. KEUTH, U. und RAZEGHI, H.: Der Effekt von Complamin auf den arteriellen pO_2 beim Membransyndrom und beim Aspirationssyndrom der Früh- und Neugeborenen. Mschr.Kinderheilk. 117, (1969): 81

141. KEUTH, U. und WAIBLINGER, H.G.: Untersuchungen zum pulmonal-vasculären Soforteffekt von Natrium-Bikarbonat beim Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen. Z.Kinderheilk. 106, (1969): 89

142. KLOOS, K.: Pulmonale hyaline Membranen. Dtsch.med.Wschr. 84, (1959):78

143. KLOOS, K., MALORNY, G. und WULF, H.: Experimentelle pulmonale hyaline Membranen. Verh.Dtsch.Ges.Path. 41, (1957): 180

144. KLOOS, K. und WULF, H.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen. Arch.Kinderheilk. 152, (1955): 1

145. KLOOS, K. und WULF, H.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen. Klinik und Pathogenese. Zbl.Gynäk. 78, (1956): 1693

146. KLOOS, K. und WULF, H.: Pulmonale hyaline Membranen bei Neugeborenen. Morphogenese und histochemische Analyse. Zbl.Path. 96, (1957): 41

147. KLOOS, K. und WULF, H.: Die Pathogenese der pulmonalen hyalinen Membranen bei Neugeborenen. Dtsch.med.Wschr. 17, (1962): 869

148. LANDAU, D.B.: Hyaline membrane disease. Its prophylaxis and treatment. Missouri Med. 54, (1961): 24

149. LASCH, H.G.: Diskussionsbemerkung. In: Schock und Plasmaexpander. Hrsg. K.HORATZ u. R.FREY Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1964

150. LAUFE, L.E. and STEVENSON, S.S.: Pulmonary hyaline membrane syndrome. Some effects of oxygen and amniotic fluids in its pathogenesis. Obstet.Gynec. 8, (1956): 451

151. LEHNDORFF, H.: Die hyalinen Membranen in den Lungen von Neugeborenen. Östr.Z.Kinderheilk. 10, (1954): 89

152. LEXOW, F.: The capillarycirculation in experimental pulmonary hyaline membranes. Acta Path.Microbiol.Scand. 51, (Suppl.144), (1961): 75

153. LEXOW, P.: Paradoxical movement and pulmonary circulation in relation to hyaline membranes. Arch.Dis.Child. 14, (1966): 330

154. LIEBE, S., REICH, J. und SCHNEIDER, W.: Die Bedeutung des Serumeiweißspiegels im Nabelschnurblut Frühgeborener für deren Prognose während der Neugeborenenzeit. Kinderärztl.Praxis 36, (1968): 301

155. LIEBERMAN, J.: Clinical syndromes associated with deficient lung fibrinolytic activity. I. A new concept of hyaline-membrane disease. New Engl.J.Med. 260, (1959): 619

156. LIEBERMAN, J.: A deficiency of pulmonary fibrinolysis in hyaline membrane disease. New Engl.J.Med. 262, (1960): 999

157. LIEBERMAN, J.: The nature of the fibrinolytic-enzym defect in hyaline-membrane disease. New Engl.J.Med. 265, (1961): 363

158. LIEBERMAN, J.: A unified concept and critical review of pulmonary hyaline membrane formation (Editorial). Amer.J.Med. 35, (1963): 443

159. LIEBERMAN, J. and KELLOG, F.: The fibrinolytic defect of hyaline membrane disease. Californ.Med. 95, (1961): 278

160. LUTZ, H.: Diskussionsbemerkungen. In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks. Hrsg. H.JUST u. H.LUTZ Stuttgart: Thieme Verlag 1965

161. LUTZ, H.: Klinische Kriterien des Schocks und ihre Brauchbarkeit beim Säugling. In: Kreislauf und Stoffwechselprobleme bei Neugeborenen und Säuglingen. München-Berlin-Wien: Verlag Urban u. Schwarzenberg 1968

162. LYNCH, N.J.G.: Hyaline membrane disease of the lungs: Further observations. J.Pediat. 48, (1956): 165

163. LYNCH, N.J.G. and MELLOR, L.D.: Hyaline membrane disease of the newborn premature lungs. J.Pediat. 47, (1955): 275

164. LYNCH, N.J.G., MELLOR, L.D. and BADGERY, A.: Hyaline membrane disease, its nature and etiology. The poisonous metabolic effects of excess oxygen. Neural control of electrolytes. J.Pediat. 48, (1956): 602

165. MACKLIN, C.C.: Pulmonary alveolar mucoid film and pneumonocytes. Lancet 266, (1954): 1099

166. MANCINI, R.E.: Histological study of distribution of fluorescent protein in connective tissue. J.Histochem.Cytochem. 9, (1961): 356

167. MARKARIAN, M., JACKSON, J.J. and BANNON, A.E.: Serial serum total protein values in premature infants with and without the respiratory distress syndrome. J.Pediat. 69, (1966): 1047

168. MARKARIAN, M., LINDLEY, A., JACKSON, J.J. and BANNON, A.: Coagulation factors in pregnant women and premature infants with and without the respiratory distress syndrome. Thromb.Diath.Haemorrh. 17, (1967a): 585

169. MARKARIAN, M., GITHENS, J.H., JACKSON, J.J., BANNON, A.E., LINDLEY, A., ROSENBLUT, E., MARTORELL, R. and LUBCHENCO, L.O.: Fibrinolytic activity in premature infants. Amer.J.Dis.Child. 113, (1967b): 312

170. Mc KAY, R.J. and SMITH, C.A.: Disease of the newborn infant. In: Textbook of Pediatrics, 7th, ed. by W.E.NELSON Philadelphia and London: Saunders 1959

171. Mc MURRAY, L.G., ROE, J.H. and SWEET, L.K.: Plasma protein studies on normal newborn and premature infants. Amer.J.Dis.Child. 75, (1948): 265

172. MEESSEN, H.: Organveränderungen nach experimenteller Kohlensäurevergiftung. Schweiz.Med.Wschr. 2, (1947): 1135

173. MILLER, H.C.: Respiratory distress syndrome of newborn infants. II. Clinical study of pathogenesis. J.Pediat. 61, (1962): 9

174. MILLER, H.C.: Respiratory distress syndrome of newborn infants. III. Statistical evolution of factors possibly affecting survival of premature infants. Pediatrics 31, (1963): 573

175. MILLER, H.C., BEHRLE, F.C. and SMULL, N.W.: Respiratory activity and function in newborn infants dying with pulmonary hyaline membranes. Pediatrics 22, (1958): 665

176. MILLER, H.C., BEHRLE, F.C., SMULL, N.W. and BLIM, R.D.: Studies of respiratory insufficiency in newborn infants. II. Correlation of hydrogenion concentration, carbon dioxide tension, carbon dioxide content and oxygensaturation of blood with trend of respiratory rates. Pediatrics 19, (1957): 387

177. MILLER, H.C., BEHRLE, F.C., SMULL, N.W. and BLIM, R.D.: Severe apnea and irregular respiratory rhythms among premature infants. A clinical laboratory study. Pediatrics 23, (1959): 676

178. MILLER, H.C. and HAMILTON, T.R.: Pathogenesis and relationship of hyaline-like pulmonary aspiration pneumonia in stillborn and newborn infants. Pediatrics 3, (1949): 735

179. MILLER, H.C. and JENNISON, M.H.: Study of pulmonary hyaline-like material in 4117 consecutive births. Incidence pathogenesis and diagnosis. Pediatrics 5, (1950): 7

180. MÜLLER, H.: Zur pathologischen Physiologie der hyalinen Membranen. Mschr.Kinderheilk. 107, (1959): 131

181. NAEYE, R.L. and LETTS, W.H.: The effects of prolonged vascular bed and heart. Pediatrics 30, (1962): 902

182. NAHAS, G.G. and LIGOU, J.C.: Effects of acute arterial blood pressure, pH-changes on catecholamine levels, O_2-uptake and circulatory adaption. Surg.fenn.11, (1960): 111

183. NELSON, N.M., SMITH, C.A., CHERRY, R.B. und RIEGEL, R.: Der Diffusionsfaktor und das effektive Capillarblutvolumen der Lungen beim idiopathischen Atemnotsyndrom des Neugeborenen. Mschr.Kinderheilk. 115, (1967): 224

184. NEUDEL, J., ROTH, H. und SCHMIDT, K.: Gewebsclearence und Schock. Zbl.Chirurg. 90, (1965): 1075

185. NICOLOPOULOS, D.A.and SMITH, C.A.: Metabolic aspects of idiopathic respiratory distress (hyaline membrane syndrome) in newborn infants. Pediatrics 28, (1961): 206

186. NIEMOELLER, H. and SCHÄFER, K.K.: Development of hyaline membranes and atelectasis in experimental chronic respiratory acidosis. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 110, (1962): 804

187. NORMAND, J.C.S., REYNOLDS, E.O.R., STRANG, L.B. and WIGGELSWORTH, J.S.: Flow and protein concentration of lymph from lungs of lambs developing hyaline membrane disease. Arch.Dis.Child. 43, (1968): 334

188. OEFF, K.: Nachweis der extravasculären Anteile von radioaktiven Plasmafraktionen durch Austauschtransfusion. Klin.Wschr. 32, (1954): 747

189. OEFF, K. und KÖNIG, A.: Untersuchungen mit radioaktiven Serumeiweißfraktionen. Lokale Capillarpermeabilität und austauschbares Albumin in verschiedenen Organen der Ratte. Z.ges.exp.Med. 127, (1954): 484

190. OPITZ, H. und PLÜCKTHUN, H.: Die Bluteiweißkörper. In: Biologische Daten für den Kinderarzt. Hrsg. J.BROCK Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1954

191. PATTLE, R.E.: Properties, function and origin of the alveolar linning layer. Proc.Roy.Soc.B. 148, (1958): 217

192. PATTLE, R.E.: The formation of a lining film by foetal lungs. J.Path.Bact. 82, (1961): 333

193. PATTLE, R.E., CLAIREAUX, A.E., DAVIES, P.A. and CAMERON, A.H.: Inability to form a lung-lining film as a cause of the respiratory distress syndrome in the newborn. Lancet 1962/II, 469

194. PETERS, W.: Über die Neuritis optici arteriosklerotischer Genese. Klin.Mbl.Augenheilk. 132, (1958): 363

195. PFAU, P.: Die Serumproteine von Feten, Neugeborenen und übertragenen Säuglingen. Arch.Gynäk. 185, (1954): 208

196. PIPER, P.G. and KLEPPE, L.W.: Hyaline-membrane disease in the newborn associated with a lower accessory lung. Arch.Path.(Chicago) 65, (1958): 131

197. POTTER, E.L.: Pulmonary pathology in the newborn. Advanc.Pediat. 6, (1953): 157

198. POTTER, E.L.: Pathology of the fetus and the newborn. Chicago: The Year Book Publisher 1957

199. POTTER, E.L.: Pathology of the fetus and the infant. Chicago: The Year Book Publisher 1961

200. REARDON, H.S.: Blood chemical deviation in respiratory disorders of the immediat postnatal period. Pediat.Clin.N.Amer. 4, (1957): 3

201. REARDON, H.S.: In: Adaption to extrauterine life. Report of the 31th Ross Conference on Pediatric Research. Columbus Ohio: Ross Laboratories 1958

202. REARDON, H.S.: Fluid therapy in newborn infants. Pediat.Clin.N.Amer. 6, (1959): 183

203. REARDON, H.S., BAUMAN, M.L. and HADDAD, E.J.: Respiratory alkalosis - a frequent phenomenon observed in newborn infants. Amer.J.Dis.Child. 88, (1954): 371

204. REARDON, H.S., BAUMAN, M.L. and HADDAD, E.J.: Chemical stimuli of respiration in the early neonatal period. J.Pediat. 57, (1960): 151

205. REYNOLDS, E.O.R., JACOBSON, H.N., MOTOYAMA, E.K., KIKKAWA, Y., CRAIG, J.M., ORZALESI, M.M. and COOK, C.D.: The effect of immaturity and prenatal asphyxia on the lungs and pulmonary function of newborn lambs: The experimental production of respiratory distress. Pediatrics 35, (1965): 382

206. RIMINGTON, C. and BICKFORD, J.A.: Pre- and postnatal development of immunity. Serum albumin and serum globulin levels in maternal and cord bloods of premature infants. Lancet 1947/I, 781

207. ROBBINS, K.C.: Further studies on the purification and characterisation of human plasminogen and plasmin. J.Biol.Chem. 240, (1965): 541

208. ROBERTSON, B.: The relationship between hyaline membranes of the newborn and the presence of other pulmonary lesions. Acta paediat.(Stockholm) 52, (1963): 569

209. ROGERS, W.S. and GRUENWALD, P.: Hyaline membranes in the lungs of premature infants. Amer.J.Obstet.Gynec. 71, (1956): 9

210. ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. München: Leibniz Verlag 1948

211. RUDOLPH, A.M., DRORBAUGH, J.E., AULD, P.A.M., RUDOLPH, A.J., NADAS, A.S., SMITH, C.A. and HUBELL, J.E.: Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. Pediatrics 27, (1961): 551

212. SAITO, M., GITTLEMAN, J.F., PINCUS, J.B., and SOBEL, A.E.: Plasma protein pattern in premature infants of varying weight on the first day of life. Pediatrics 17, (1956): 657

213. SALING, E.: Neue Untersuchungsergebnisse über den Kreislauf des Kindes nach der Geburt. Arch.Gynäk. 194, (1960): 287

214. SALING, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Stuttgart: Thieme Verlag 1966

215. SAMARTZIS, E.A., COOK, C.D. and RUDOLPH, A.J.: Fibrinolytic activity in the Serum of infants with and without hyaline membrane syndrome. Acta paediat. 49, (1960): 727

216. SARTORI, C.: Nil nocere! Zwischenfälle während der Antikoagulantientherapie. Ihre Ursachen, Verhinderung und Beseitigung. Münch.med.Wschr. 97, (1955): 1644

217. SARTORI, C.: Blutstillung und Blutgerinnung. Mat.Med.Nordm. 9, (1957): 92

218. SAUTER, H.: Zur Pathogenese und Behandlung des lokalen Oedems. Dtsch.med.Wschr. 84, (1959): 198

219. SCHAEFER, H.: Zur Pathophysiologie des Schocks. In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks. Hrsg. H.JUST u. H.LUTZ Stuttgart: Thieme Verlag 1965

220. SCHERMER, S.: Blut und blutbildende Organe. In: Pathologie der Laboratoriumstiere. Hrsg. P.COHRS, R.JAFFE, H.MEESSEN Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1958

221. SCHEURLEN, P.: Der Einfluß des Albumins auf die Konzentration der Serumglobuline. Dtsch.med.Wschr. 88, (1963): 1892

222. SCHNECK, S.A. and NEUBUERGER, K.T.: Lesions of the brain in hyaline membrane disease of infants. Acta Neuropath. 2, (1962): 11

223. SCHNEIDER, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1960

224. SCHNEIDER, M.: Zur Pathophysiologie des Schocks. In: Schock und Plasmaexpander. Hrsg. H.HORATZ u. R.FREY. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1964

225. SCHNEIDER, M.: Haemodynamik. Einführung und Diskussionsgrundlage. In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks.Hrsg. O.H. JUST u. H.LUTZ Stuttgart: Thieme Verlag 1965

226. SCHNEIDER, K.W. und PIPPIG, L.: Der Einfluß von Humanalbumin auf die Haemodynamik. Dtsch.med.Wschr. 87, (1962): 1291

227. SCHOEPPNER, H.: Schock als metabolisches Problem. Zbl.Chirurg. 90, (1965): 1082

228. SELLIN, D.: Nikotinsäure und Fibrinolyse. Untersuchungen mit Nikotinsäure, Heparin und Nikotinsäure, Nikotinsäure, Heparin und Adrenoxyl. Med.Inaug.-Diss. Tübingen 1963

229. SELLIN, D.: Verstärkung der fibrinolytischen Wirkung von Nikotinsäure durch Adrenoxyl. Mat.Med.Nordm. 17, (1965): 582

230. SILVERMAN, W.A.: Dunham's premature infants. 3rd ed. New York: Hoeber 1961

231. SINGLETON, E.B., ROSENBERG, H.M. and SAMPER, L.: Radiologic considerations of perinatal distress syndrome. Radiology 76, (1961): 200

232. SMITH, C.A.: Circulatory factors in relation to idiopathic respiratory distress (Hyaline membrane disease) in the newborn. J.Pediat. 56, (1960): 605

233. SMITH, C.A., PHILLIPS, K.G. and ROTH, R.O.: Effects and fate of human serum albumin administered intravenously and orally to premature infants. J.clin.Invest. 29, (1950): 218

234. SMITH, C.A., YUDKIN, S., YOUNG, W., MINKOWSKI, A. and CUSHMAN, M.: Adjustment of electrolytes and water following premature birth (with special reference to edema). Pediatrics 3, (1949): 34

235. SNYDER, F.F.: Pulmonary hyaline membranes. Contamination of the birth canal. Obstet.Gynec. 11, (1958a): 599

236. SNYDER, F.F.: Fetal respiration during the second stage of labour in rabbits and the origin of pulmonary hyaline membrane. Amer.J.Obstet.Gynec. 75, (1958b): 1231

237. SNYDER, F.F.: Pulmonary hyaline membrane. Contamination of the lungs by blood-laden amniotic fluid in term infants delivered by cesarean section. Obstet.Gynec. 14, (1959a): 267

238. SNYDER, F.F.: The origin of pulmonary hyaline membrane disease in premature infants delivered by cesarean section before labor. Obstet.Gynec. 14, (1959b): 730

239. STANGL, E.: Klinische Untersuchungen über die hämostatische, dynamogene und permeabilitätshemmende Wirkung von Adrenochrom (Adrenoxyl) Praxis (Bern) 35, (1951): 713

240. STANGL, E.: Über einen muskelaktiven Wirkstoff aus der Adrenalinreihe (Adrenochrom). Experientia 9, (1953): 384

241. STARK, C.R., ABRAMSON, D. and ERKAN, V.: Intravascular coagulation and hyaline-membrane disease of the newborn. Lancet 1968/I, 1180

242. STARK, C.R., ABRAMSON, D. and ERKAN, V.: Intravascular coagulation and hyaline-membrane disease. Lancet 1958/II, 520

243. SUTHERLAND, J.M., OPPE, Th.E., LUCEY, J.F. and SMITH, C.A.: Leg volume changes observed in hyaline membrane disease. Amer.J.Dis.Child. 98, (1959): 24

244. SUTHERLAND, J.M., STAHLMAN, M. and SAIDLEMAN, M.: Ventilation of newborn in body respirations. J.Pediat. 61, (1962): 304

245. TESSEREAUX, H.: Zur Histopathologie der Lungenalveole. Frankf.Z.Path. 60, (1949): 189

246. THEILE, H.: Das Verhalten der Serumproteine nach intravenöser Infusion von Albumin. Mschr.Kinderheilk. 112, (1964): 357

247. THEILE, H., STEININGER, U. und BEYRESS, K.: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Wirkung intravenöser Albuminzufuhr bei Hyperbilirubinaemie. Z.Kinderheilk. 88, (1963): 144

248. THELEN, H.: Untersuchung zum Verteilungsmuster hyaliner Membranen in den Lungen von Frühgeborenen. Med.Inaug.-Diss. Köln 1962

249. TRAN DIN De and ANDERSON, G.W.: Hyaline-like membranes associated with diseases of the newborn lungs. Obstet.Gynec.Sur. 8, (1953): 1

250. TREGILLUS, J.: The asphyxial membrane in the lungs of liveborn infants. J.Obstet.Gynec.Brit.Emp. 58, (1951): 406

251. TROELSTRA, J.A., JONXIS, J.H.P., VISSER, H.K.A. and VLUGT, J.J.van der
Metabolism and acid-base regulation in respiration in respiratory distress syndrome; Treatment with Tris-hydroxymethylaminomethan (THAM). In: J.H.P.JONXIS, H.K.A.VISSER and J.A.TROELSTRA (Eds.) Nutricia Symposium on the adaption of the newborn infant to extrauterine life. Leiden: Verlag Kroese 1964

252. USHER, R.:
The respiratory distress syndrome of prematurity. I. Changes in potassium in the serum and the electrocardiogram and the effect of therapy. Pediatrics 24, (1959): 562

253. USHER, R.:
Clinical investigation of the respiratory distress syndrome of prematurity (interim report). N.Y.St.J.Med. 61, (1961a): 1677

254. USHER, R.:
The respiratory distress syndrome of premature. Pediat.Clin.N.Amer. 8, (1961b): 525

255. USHER, R.:
Controled series trial of intravenous glucose and bicarbonate therapy for respiratory distress syndrome of prematurity. Amer.J.Dis.Child. 102, (1961c): 636

256. USHER, R.:
Reduction of mortality from respiratory distress syndrome of prematurity with early administration of intravenous glucose and sodiumbicarbonate. Pediatrics 32, (1963): 966

257. VALLE, G.:
Die intrafunikuläre Bluttransfusion für die Wiederbelebung des asphyktischen Neugeborenen. Arch.Gynäk. 189, (1957): 151

258. VEITH, G.:
Über die Albuminocholie bei Frühgeborenen und Säuglingen. Ein Beitrag zum Problem der Unreife. Mschr.Kinderheilk. 105, (1957): 53

259. WADE-EVANS, T.: The formation of pulmonary hyaline membranes in the newborn baby.
Arch.Dis.Child. 37, (1962): 470

260. WANG, C.S.C., LEVINSON, H., MUIRHEAD, D.H., BOSTON, R.W. and SMITH, C.A.: Relationship of blood lactate to acidosis and hypoxia in respiratory distress syndrome.
J.Pediat. 63, (1963): 732

261. WEBER, H.W.: Über Pneumonien mit hyaliner bandförmiger Auskleidung der Lungenalveolen.
Frankf.Z.Path. 64, (1953): 357

262. WEBER, H.W.: Die Bedeutung der hyalinen Bänder für die Sterblichkeit der Neugeborenen.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 40, (1956): 193

263. WEBER, H.W.: Die Bedeutung der hyalinen Bänder für die Sterblichkeit der Neugeborenen.
Arch.Gynäk. 189, (1957): 57

264. WEISSER, K.: Syndrom der hyalinen Membranen. Betrachtungen zur Klinik und Pathogenese.
Praxis (Bern) 24, (1961): 627

265. WEISSER, K.: Zur Pathophysiologie des "Respiratory Distress Syndrome".
Ann.paediat. 200, (1963): 81

266. WILLI, H.: Die Blutkrankheiten des Neugeborenen.
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.NF. 2, (1951): 467

267. WITTE, S. und SCHRICKER, K.T.: Das Verhalten der Blutgefäße bei experimenteller Haemostase.
Z.ges.exp.Med. 133, (1960): 361

268. WUHRMANN, F. und WUNDERLEY, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Basel: Karger Verlag 1952

269. WULF, H.: Pulmonale hyaline Membranen und Neugeborenenatmung. Med.Klin. 52, (1957): 246

270. ZIEGLER, H.K.: Die hyalinen Membranen im Rahmen der Lungenbefunde bei Frühgeborenen. Z.Kinderheilk. 79, (1957): 433

271. ZIEGLER, H.K.: Wie oft werden hyaline Membranen überlebt? Z.Kinderheilk. 82, (1959): 64

272. ZIMMERMANN, W.E.: Schock, Säure-Basen-Haushalt und Plasmaexpander. In: Schock und Plasmaexpander.Hrsg. H.HORATZ u. R.FREY Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1964

273. ZIMMERMANN, W.E.: 1.) Pathophysiologie der Atmung und des Säure-Basen-Haushaltes (und Diskussionsbemerkungen). 2.) Die Puffersysteme (und Diskussionsbemerkungen). In: Genese und Therapie des haemorrhagischen Schocks. Hrsg. O.H.JUST und H.LUTZ Stuttgart: Thieme Verlag 1965

274. ZINCK, K.H.: Organveränderungen bei Kohlensäureeinwirkung verschiedener Konzentration und Dauer auf das Meerschweinchen. Verh.Dtsch.Ges.Path. 33, (1950): 89

Herrn Prof.Dr.med.U.KEUTH (vormals Universitäts-Kinderklinik Köln, jetzt stellvertretender Direktor der Saarländischen Landeskinderklinik Neunkirchen-Kohlhof/Saar) danke ich herzlich für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit und die Überlassung des Themas, für seine jederzeit gewährte hilfreiche Unterstützung und den mir zuteil gewordenen Rat bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof.Dr.med.C.BENNHOLDT-THOMSEN (ehemaliger Direktor der Universitäts-Kinderklinik Köln) danke ich für die Möglichkeit zur Ausführung dieser Arbeit in den Versuchslaboratorien der Kinderklinik Köln.

Herrn Dr.E.AMTMANN (Anatomisches Institut der Universität Köln) danke ich für seinen Rat bei der Durchführung der statistischen Berechnung.

Lebenslauf

Am 2.10.1938 wurde ich Johann Jürgen Erich ALLARDT als drittes Kind des Chemikers Dr.phil. Hans Georg Allardt und seiner Ehefrau Elfriede geb. Bode in Potsdam geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Saarmund/Kreis Teltow, Soltau/Han. und Oberhausen/Rhld.

Im Frühjahr 1949 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Naturwissenschaftlichen Gymnasium in Oberhausen/Rhld., das ich bis zum Abitur im Jahre 1958 besuchte.

Im Sommersemester 1958 und Wintersemester 1958/59 studierte ich an der Universität Freiburg i. Brsg. Medizin. Am 24.4.1959 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1959 setzte ich das Studium der Medizin an der Universität Köln fort. Am 8.3.1961 bestand ich hier die ärztliche Vorprüfung und nach Abschluß des klinischen Studiums am 22.10.1964 die ärztliche Prüfung.

Während der Medizinalassistentenzeit war ich zunächst als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle von November 1964 bis März 1966 am Anatomischen Institut der Universität Köln, daran anschließend als Medizinalassistent im St. Josef Krankenhaus Opladen und im St. Marienhospital Wesel tätig.

Am 15.3.1968 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Nach einer dreimonatigen Tätigkeit als Assistenzarzt in der internen Abteilung des St. Marienhospitals Wesel wurde ich zur Ableistung des Wehrdienstes zur Bundeswehr einberufen.

Seit dem 2.1.1970 arbeite ich als Assistent im Anatomischen Institut der Universität Köln.

Köln, den 1.6.1970

Hans-Jürgen Allardt